

博士論文

クリニカルシーケンシングの普及要件に関する研究
～政策的視点を中心に～

東京大学工学系大学院先端学際工学専攻
佐藤真輔

論文の要旨

論文題目

クリニカルシーケンシングの普及要件に関する研究
～政策的視点を中心に～

氏 名

佐藤 真輔

次世代シーケンサーの進展等により、クリニカルシーケンシング（シーケンシング（塩基配列の解析）を用いた臨床検査）の有用性が高まっている。クリニカルシーケンシングにより、疾病等の正確かつ効率的な診断が行え、適切な予防や治療が可能となる。それにより国民の健康の維持につながり、医療費の削減、労働力の確保、医薬品産業の育成等、さまざまな効果が期待される。

ただ現状では、日本において、医療現場で従来の遺伝子検査は数多く実施されているものの、クリニカルシーケンシングは普及していない。一方米国においては多くの医療機関でクリニカルシーケンシングが臨床検査として実施されてきている。日本では研究ではシーケンシングは盛んに行われていることから、医療の場へのクリニカルシーケンシングの導入の遅れには何らかの原因があると考えられる。

その原因を探索し、クリニカルシーケンシングを日本で普及していくための方策を検討し、それらの方策を、優先順位をつけて効果的・効率的に実施していくことは意義があると考えられる。本研究においては、そのための科学的な方法論を構築していくことを目的とした。

このため、まず、ここでのクリニカルシーケンシングや普及の意味を定めた上で、Rogersのイノベーション普及理論を用いて、それを医療技術、さらには臨床検査に適用することで、新規臨床検査の一般的な普及要件モデルを構築することとした。そして当該モデルをいくつかの臨床検査の事例に適用することにより、各要件の重要度や要件間の関係の分析を行った。

次に、そうして得られた一般的な普及要件（評価項目）を、クリニカルシーケンシングに適用した。その過程で、一般的な評価項目が当てはまらないものはクリニカルシーケンシング用の特殊評価項目として設定した。それを既に普及していると考えられるクリニカルシーケンシングの事例に適用し、検証した上で、文献調査や訪問調査を踏まえ、評価項目

のそれぞれについて、3種類の比較分析（対米国、対従来遺伝子検査、対研究）を行った。それにより、クリニカルシーケンシングの普及のために、評価項目毎に不足している点を整理し、普及を促すために必要な方策を政策面を中心に導出し、そのプライオリティ付けを行った。

さらに、かかる要件や普及方策について、検討・公表されている政府の報告書との比較を行い、その妥当性を検証した。

本研究を通じて、以下の成果が得られた。

- ・臨床検査の普及のための要件（評価項目）として、安全性、有効性、目的性、利便性、経済性の5つの視点と、技術面、環境整備面、その他の活動という3つの側面を含む普及の評価モデルを作成した。
- ・臨床検査の普及モデル検証の過程で既存の臨床検査の普及状況の分析を行ったところ、Rogersの理論に沿って時間とともに一定の範囲での採用者の拡散が見られた。
- ・クリニカルシーケンシングには、臨床検査の一般的な評価項目の他に、個人情報保護、遺伝子差別、偶発的所見からなるELSI（Ethical, Legal and Social Issues）という特殊評価項目が必要であること等が明らかになった。
- ・3つの比較分析を通じ、クリニカルシーケンシングを普及するために欠如している可能性のある部分を明確化させることができた。
- ・クリニカルシーケンシングを普及していくために必要な方策を提示するとともに、その優先順位付けの試行ができた。
- ・今回の研究の結果得られた普及要件・施策を実際の政府の施策と比較することにより、それらとの整合性や過不足点を見出すことができた。
- ・研究結果全体を踏まえた上で、クリニカルシーケンシング普及のための各関係機関・関係者が果たすべき役割を提示することができた。

現在、クリニカルシーケンシングの普及は進行中であり、その状況を把握・利用すること等により、本普及モデルを一層精緻なものとしていくとともに、今後、他の分野にも適用していくことにより、その利用価値を高めていきたい。

目 次

第1章 研究の背景	1
1. 1 医療におけるシーケンシングの利用について	1
1. 2 クリニカルシーケンシングの普及の意義	6
1. 3 クリニカルシーケンシングの普及の現状	8
1. 4 先行研究について	13
1. 4. 1 クリニカルシーケンシングの普及に関する先行研究	13
1. 4. 2 普及理論に関する先行研究	17
1. 4. 2. 1 普及理論の状況と先行研究	17
1. 4. 2. 2 Rogers の普及理論の構造	22
1. 4. 3 医療分野・臨床検査の普及に関する先行研究	27
第2章 研究の目的及び構成	28
2. 1 研究の目的	28
2. 2 研究の構成	29
第3章 臨床検査の普及モデルとクリニカルシーケンシングの位置づけ	30
3. 1 臨床検査の普及モデル	30
3. 2 クリニカルシーケンシングの位置づけ	34
第4章 臨床検査の一般的普及要件の抽出	35
4. 1 背景及び目的	35
4. 2 方法	37
4. 3 結果	42
4. 3. 1 普及理論の項目を用いた臨床検査の普及の特徴の抽出	42
4. 3. 2 各種臨床検査関連文献からのキーワードの抽出	51
4. 3. 3 臨床検査の普及要件の設定	52
4. 3. 4 臨床検査の普及の類型化と検証に用いる事例選定	56
4. 3. 5 事例の適用による検証	61
4. 3. 5. 1 適用する事例の選定	61
4. 3. 5. 2 臨床所で50%以上実施されている検査	63
4. 3. 5. 3 臨床所で15%以上実施されている検査	66

4. 3. 5. 4	病院で50%以上実施されている検査	7 2
4. 3. 5. 5	外注による検査	7 8
4. 3. 5. 6	臨床検査の各普及要件の必要性	8 1
4. 4	考察	8 5
第5章	新規臨床検査の一般的普及要件のクリニカルシーケンシングへの適用	8 6
5. 1	背景及び目的	8 6
5. 2	方法	8 7
5. 3	結果	8 9
5. 3. 1	文献調査によるキーワード抽出	8 9
5. 3. 2	クリニカルシーケンシングの普及要件の設定	9 5
5. 3. 3	事例の適用による検証	9 8
5. 4	考察	1 0 1
第6章	クリニカルシーケンシングの普及方策の導出と検証	1 0 2
6. 1	背景及び目的	1 0 2
6. 2	方法	1 0 3
6. 3	結果	1 0 7
6. 3. 1	専門家からの意見の各普及要件別分類	1 0 7
6. 3. 2	クリニカルシーケンシングの要件毎の状況、比較分析及び普及 方策案	1 1 6 1 1 6
6. 3. 2. 1	安全性	1 1 6
6. 3. 2. 2	E L S I	1 1 7
6. 3. 2. 2. 1	個人情報保護	1 1 7
6. 3. 2. 2. 2	遺伝子差別	1 2 7
6. 3. 2. 2. 3	偶発的所見	1 3 7
6. 3. 2. 3	有効性	1 4 6
6. 3. 2. 3. 1	正確性	1 4 6
6. 3. 2. 3. 2	迅速性	1 5 5
6. 3. 2. 4	目的性	1 6 0
6. 3. 2. 5	利便性	1 6 5
6. 3. 2. 5. 1	(利便性に関する) 技術面	1 6 5

6. 3. 2. 5. 2	外注と医師の負担	168
6. 3. 2. 6	経済性	171
6. 3. 2. 6. 1	コスト低減化技術	171
6. 3. 2. 6. 2	保険適用	178
6. 3. 2. 6. 3	遺伝子特許	181
6. 3. 2. 7	検査制度・基準	186
6. 3. 2. 8	施設等整備	192
6. 3. 2. 8. 1	拠点整備	192
6. 3. 2. 8. 2	データの管理・利用	203
6. 3. 2. 9	人材育成	212
6. 3. 3	普及方策のプライオリティ付けと現行施策との比較	221
6. 3. 3. 1	クリニカルシーケンシングの比較分析	221
6. 3. 3. 2	クリニカルシーケンシングの普及方策のプライオリティ 付けの試行	225
6. 3. 3. 3	政府の報告書との比較	229
6. 4	考察	234
第7章	総合考察・結語	238

第1章 研究の背景

1. 1. 医療におけるシーケンシングの利用について

近年、医療における臨床検査として、ゲノムⁱやエクソームⁱⁱ、又はある程度広範囲・網羅的に関連遺伝子領域のシーケンシングⁱⁱⁱを行い、それにより、疾病の原因を解明し、その予防や治療に活かすという検査手法が出現・進展してきている。

かかるシーケンシングを用いた検査は遺伝子検査^{iv}の一種であることから、まず遺伝子検査の種類と発展経緯について述べ、その中からシーケンシングを利用した検査手法が生じた経緯とその位置づけについて述べる。

遺伝子検査については、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（JCCLS：Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards）に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」の提言¹では、以下のように分類されている。

① 病原体遺伝子検査

ヒトに感染症を引き起こす外来性病原体の核酸を検出・解析する検査

② ヒト体細胞遺伝子検査

がん細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査、遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化しうる一時的な遺伝子情報を明らかにする検査

③ ヒト遺伝学的検査

単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノム及びミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝子情報を明らかにする検査

遺伝子検査は、当初、物質的存在としての遺伝子が知られていない段階では、（それを含む）染色体の異常としての疾病との因果関係が指摘されたのが始まりだった。染色体

i 一組の染色体のもつ遺伝情報のこと。ヒトでは 22 本の常染色体+X,Y 染色体で、合計で約 32 億塩基対からなる。

ii DNA のうち RNA に転写され、タンパク質に翻訳される領域のこと。ヒトではゲノム全体の約 1-1.5%とされる。

iii DNA 又は RNA の塩基配列（文字の並び方）を決定する行為を指す。

iv 遺伝子検査と遺伝子診断は同義語として用いられることも多いが、遺伝子検査が検査そのものを意味するのに対し、遺伝子診断は検査のみならず、検査前後のカウンセリングを含めた一連の診療行為を指すものとして区別される場合もあり、本研究では目的に応じ使い分けることとする。

異常としては、ダウン症候群をはじめ、いくつかのものが古くから知られており、染色体上にある遺伝子が疾病の原因と考えられていた。

このように、遺伝子検査は染色体や、(遺伝子のコードする)タンパク質の異常としての疾病との因果関係が指摘されたのが始まりだった。一方、DNA の特定配列に関する遺伝子検査の有用性が最初に示されたのは鎌状赤血球症ⁱⁱだった。1949 年、Pauling が同疾病の患者を調べたところタンパク質に異常が見つかり、報告した。これにより、いわゆる「分子病」の概念が成立した。その後 1957 年には、同症状を示す患者はヘモグロビンのタンパク質の中のグルタミン酸がバリンに置換されていることが発見された。さらに 1979 年になって、ヘモグロビン遺伝子のたった一つの塩基対が A から T に置き換わっていることが分かった。

また、1983 年にはハンチントン舞踏病ⁱⁱⁱに関し、HTT 遺伝子の CAG リピート伸長がその原因であることが明らかにされた。

このように、たった一つの遺伝子に異常のあることにより生じる疾患(単一遺伝子疾患)については、2016 年 2 月現在、その可能性のあるものまで含め、ヒトの遺伝疾患データベース OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) に 7,500 種類以上が報告されている。そのような遺伝子変異としては、一塩基の変異、塩基の挿入・欠失、プロモータ異常、スプライシング異常等がある。

このような単一遺伝子の異常は、その遺伝子を周辺の領域ともに抽出して調べることで検出することができる。それは、当該遺伝子全体の塩基配列の決定によれば正確だが、

i 体細胞に含まれる 21 番染色体が通常より 1 本多い 3 本(トリソミー)になることで発症する先天性症候群。症状としては身体的発達の遅延、特徴的な顔つき、軽度の知的障害等が特徴である(Wikipedia 等より加工)。

ii 赤血球が普通のものとは違って鎌のような形になるため、毛細血管等を通過するときに詰まって血栓等を起こしたり、脾臓で壊されて赤血球が減り、貧血を起こしたりする。それにより心不全や肝障害にもつながる。一方、軽症であればかえってマラリアに強いという長所を持つため、日本人にはいないがアフリカの黒人等には 500 人に 1 人の頻度で見られる(Wikipedia 等より加工)。

iii 大脳中心部にある線条体尾状核の神経細胞が変性・脱落することにより進行性の不随意運動、認識力低下、情動生涯等の症状が現れる常染色体優性遺伝病。その原因遺伝子として第 4 染色体短腕上にある Huntington 遺伝子が同定されている。同遺伝子の第 1 エクソンには、CAG (グルタミンをコード) の繰り返し配列が存在し、非病原性の場合には 11-34 コピーであるが、病原性遺伝子では 37-876 コピーにもなる。繰り返し配列は継代する際に伸長する。これによりアミノ末端のグルタミンの連続が長くなったタンパク質が作られ、そのようなタンパク質は凝集を起こしやすくなる。現在その根本的な治療法は確立されていない(Wikipedia 等より加工)。

原因となることが解明されている特定の塩基置換や欠失・増幅を調べるということによっても可能である。また、調節遺伝子領域の異常や他の遺伝子発現との連鎖により、RNA転写量が増減したりする場合もある。このため、これらそれぞれの目的に合ったマイクロアレイも開発されてきた。

ただ、さらに広範囲に塩基配列を調べなければ原因の分からない場合もある。

遺伝子変異が原因による疾患は先天性疾患だけではなく、後天的に発病する場合もある。色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum) では、XPA 遺伝子という、傷ついた DNA を修復するシステムに異常があるため、紫外線で傷ついた DNA が修復されず、皮膚炎を起こし、皮膚にがんが発症する。XPA 遺伝子の異常は先天的なものかもしれないが、それによる後天的な DNA の損傷ががんの直接的な原因になり、DNA 損傷は多様な部位において見られる。

一般的に、がんは先天的な異常のほか、体細胞分裂においてがん遺伝子やがん抑制遺伝子に異常が生じることにより、がん化につながることが多い。そのような原因遺伝子も多く知られてきているが、まだ原因が不明であるがんも多い。そのような場合、原因を調べるためにはがん患者の患部と正常部位からそれぞれ DNA を抽出し、ゲノム全体を比較するという試みが必要になってくる。

また、原因不明の希少疾患もまだまだ多く存在し、それを突き止めるためには、患者と健常者のゲノム全体をシーケンシングすることにより原因を比較する必要がある。ただ、現実的には、これら原因不明の疾患においては、1 人の患者だけでいきなり原因解明を行うのは困難であり、当面、コホート研究等による、疾病の原因やメカニズム解明が優先されることとなるが、今後それらのデータの蓄積により、個々の患者でのシーケンシングの有用性が高まると考えられる。

このように、疾病の原因究明や診断にはシーケンシングを行うことが有用な手段となりえる。

このような医療分野でのシーケンシングの利用の進展には、2000 年代後半から急速に進展した次世代シーケンサー技術によるところが大きい。

かつて行われたヒトゲノム計画ⁱでは、1 つのゲノムのシーケンシングに 3,000 億円、

ⁱ 1990 年から 2003 年に各国 (米日英仏独中)・機関が協力して行われた、ヒトゲノムの全塩基配列を決定するプロジェクト。生命科学分野では初めての大型国際協力プロジェクトとして実施された。

13年の年月を要した。だが、その後米国においてシーケンシング技術開発に資金が投じられ、民間企業を含む多くの機関が競争しつつ技術を発達させた。2007年に初めて次世代シーケンサーが登場したが、その後各企業はバージョンアップを重ねた。それに伴い医療研究の世界でもシーケンシングが促進され、疾患の原因遺伝子の解明等に用いられるようになった。現在では1ゲノムを1,000ドル以下で迅速にシーケンシングできるようになったⁱ。すなわち「1,000ドルゲノム」の時代が到来したと言っても過言ではない。

なお、エクソームについては、これを決定することにより遺伝的原因が示唆される疾病の25%が診断可能との報告ⁱⁱもあり、実医療においてゲノム全体のシーケンシングに移行する間は費用対効果としては有効な手法となると考えられるⁱⁱⁱ。また、がんの原因が不明な場合、それを解明するために、いくつかのがん遺伝子・がん抑制遺伝子関連部分に限ってシーケンシングすることも考えられる。

このようにヒトゲノムやヒトエクソーム全体、又は関連の遺伝子領域を、次世代シーケンサー（又はそれ以上の機能を有する機器）を用いてある程度広範、網羅的に調べることを医療（研究を除く）において行うことを、ここでは「クリニカルシーケンシング」と定義するⁱⁱⁱ。その対象としては、先述遺伝子検査の分類のうち、②と③の目的でシーケンシングを行うものを指すこととする^{iv}。なお、臨床研究・試験・治験^vも研究とみなし、クリニカルシーケンシングに含めないこととするが、臨床研究等でも患者を限定せず、望めば当該医療を受けられる状態のときは含めることとする^{vi}。また、医師が介在

ⁱ Illumina 社が 2014 年に販売を開始した HiSeqX Ten は人件費、消耗品費、減価償却等まで含め 1 ゲノム 1,000 ドル以下でのシーケンシングを達成したと言われる。

ⁱⁱ ただし、2012 年に論文がまとめて発表された ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) 計画においては、ヒトの全ゲノムのうち 80%が何らかの役割を持つ可能性が示唆されており、エクソームだけでなく、RNA に転写されない部分も疾病に寄与することも考えられる。

ⁱⁱⁱ 他に「クリニカルシーケンス（検査）」との呼称があり、そちらの方が頻用されるようになってきている。

^{iv} ①は外来遺伝子を対象とするもので、ヒトゲノムではなく、次世代シーケンサーによらないシーケンシング（サンガー法等）でも検出可能な場合がある。これを含まないことと、後述の臨床研究等を含まないことで、今回の定義はいわゆる「(狭義の) クリニカルシーケンシング」とも言える。

^v 「臨床研究」は人を対象に行われる全ての研究を指す。「臨床試験」は、臨床研究のうち、薬の投与、手術、放射線治療等により、人体に対して変化を伴う研究（介入研究）を指す。また、「治験」とは、臨床試験の中でも特に、厚生労働省から薬・医療機器としての承認を得ることを目的にして行う試験を指す。

^{vi} このため先進医療で行われるシーケンシングは本研究でのクリニカルシーケンシングに包含される。

しない、体質等の特徴を提示する消費者直販型の遺伝子検査(DTC: Direct to Consumer)も除いて考えることとする。(なおクリニカルシーケンシングの臨床検査としての性質や位置づけについては第2章で論じる。)

1. 2 クリニカルシーケンシングの普及の意義

クリニカルシーケンシングにより、従来の遺伝子検査では検出できなかった疾患の可能性を広く示すことや、疾病の原因についての正確な診断を行うことが可能となる。かかる診断を踏まえ、効果的な予防法や、副作用の有無等も踏まえた効果的な治療法を提案し、個々の患者に特化した最適な医療、いわゆる個別化医療を行うことが期待できる。（このように患者のゲノムの徹底的解析に基づき行われる医療をゲノム医療と言う。）

たとえば被検者が特定の遺伝疾患の原因遺伝子・変異を有していることが分かれば、その発症を予防するための措置を講じることも（場合により）可能となる。また、がん患者のがんの原因変異が明らかになれば、それに応じた治療法を行うことも可能になる。特にがんでは遺伝子変異の種類に応じ、治療法の効果が異なるため、効果の低い治療の繰り返すことなく、効率よく効果的な治療を選択することが可能になる。

超高齢化社会の到来と医療、年金、介護等の社会保障費の逼迫により、従来のような疾病が発症・重篤化してからの治療中心の医療ではなく、発症前の予防や疾病の早期発見のための臨床検査を行うことで、治癒率の上昇や医療コスト低減化が期待される。特にクリニカルシーケンシングを含め、遺伝子検査は個別化医療・精密医療の根幹をなす不可欠な要素である。このため本研究によりその普及に資することは意義がある。

本研究により、クリニカルシーケンシングの普及のために、科学技術の面から何をなすべきかを抽出し、見定めることができれば（例：疫学調査の実施による疾病と遺伝子のメカニズムのさらなる解明、新たなタイプのシーケンサー開発等）、科学技術政策としてその部分に焦点を当てた研究開発に集中投資することも可能となり、意義がある。

医療は大規模な市場を持つが、特に臨床検査機器は高額のものも多く、広く各医療機関に普及させることにより、その利用も含め市場の規模拡大につながるため、本研究によりその普及について検討することは意義がある。特に医療におけるシーケンシングが一般化し、出生時診断や健康診断でのスクリーニング、疾病の診断補助等に取り入れられれば、シーケンサーの普及と併せ、市場の飛躍的規模拡大につながり、意義がある。また急速に進展している技術について、海外との競争の中で市場化や特許化も含め取り入れていくことは意義がある。

i 従来の遺伝子検査では染色体レベルでの異常や、検査対象となる特定の遺伝子の欠失、重複、また発現量等は検出できるが、非遺伝子部位も含め、あらかじめ特定されていない一塩基変異等の微小な塩基変異は検出が困難である。

シーケンシングについては、海外にも大規模な検査企業があり、安価でシーケンシングを請け負っている。ただ、シーケンシングを臨床で用いる際には緊急の場合が多く、海外への輸送は時間がかかる。シーケンシングにより得られたデータは診療データ、健康データ等とともに個人情報形成するが、そうした情報が海外に出されることは、個人情報の漏えいのリスクがあるとともに、ビッグデータとしての健康産業等に大きな価値を有するデータの流出により、貴重な日本の財産が失われる懸念がある。このようなことから、シーケンシングの普及を日本において推進する際には、日本としての検査体制の整備（医療機関への検査機器の設置、外注体制の整備等）を図っていく必要がある。

以上、クリニカルシーケンシングは、単なる自由競争や市場原理に任せるのではなく、行政としても積極的にこれに関与し、その普及方策を講じていく必要がある。米国においては、2013年にFDAがIllumina社の次世代シーケンサーを診断に用いることに承認を与えた際、NIHのCollins長官とFDAのHumburg長官は共同で見解を発表し、シーケンシングが広く診断に用いられることの意義や、クリニカルシーケンシングを普及させていくための規制等を含めた施策の必要性について言及している³。

1. 3 クリニカルシーケンシングの普及の現状

医療におけるシーケンシングの利用は、米国においては進展していると言ってもよいが、日本においてはまだ普及しているとは言い難い。従来の遺伝子検査や研究でのシーケンシングが広く実施されていることとも比較すると、その違いは明らかである。

(米国の状況)

クリニカルシーケンシングは米国では医療機関において広く行われている。

同国では、2007年頃から次々と発表された次世代シーケンサーが、急速なシーケンシングの能力拡大とコストの低減を実現し、いわゆる「シーケンシング革命」を引き起こした。クリニカルシーケンシングの出現・進展はその影響が大きい。

当初、シーケンシングは生命科学の研究に用いられていた。だが、2010年頃から研究だけでなく診療に次世代シーケンサーを使用する事例が出現し始めた。Wisconsin 医科大学の小児病院で、原因不明の腸疾患をもつ3歳の小児に対し、シーケンシングを踏まえたゲノム医療が行われたのである。シーケンシング革命からわずか3年にして、臨床実装が開始されたのである⁴。

これが契機となって、その後同国では大学病院等大規模医療機関にクリニカルシーケンシングが広まった。NIH ヒトゲノム研究所の関係者によると、既に2014年の段階でゲノム・エクソームの検査を依頼する医師の数は数千人に達しており、2015年には1万人を超えるという予測がなされていた⁵。

これまで同国で実施されてきたゲノム医療の多くは、生殖細胞系列のゲノム情報の変異・多様性に基づいて、疾患原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定を行うことだった。先述の Wisconsin 医科大学のほか、原因未知の疾患原因遺伝子を全ゲノムシーケンシング(WGS)や全エクソームシーケンシング(WES)で見つけることで有名になった Baylor 医科大学病院、また薬物代謝酵素の多型性判定と電子カルテへのDNA記載の実装を行っている Vanderbilt 大学病院等を含め、ほとんどのものがこの生殖細胞系列のゲノム診断である。

一方、WGS/WES を用いて難治性のがんドライバー遺伝子変異の同定を行っている Mayo Clinic や MD Anderson がんセンターでは、後天的な体細胞変異を診断しており、これも臨床実装になっている⁶。同国では、がんの原因となりうる遺伝子100種以上を一挙に調べる検査が進んでおり、Sloan Kettering がんセンターでは468種の遺伝子が調べられ、2017年4月までに計約1万6,000人分を解析し、そのデータを蓄積もして

いる⁷。

このように、同国では実用化が進み、特にがんで既に多くの有名病院でクリニカルシーケンシングが日常医療で実践され、ゲノム/オミックス医療の時代が始まっていることが分かる⁸。また、こうした検査をカバーする民間保険もいくつもある⁹。

2013年にはNIHのBD2K (Big Data to Knowledge) イニシアチブという国家プロジェクトが発足し、さらに2015年にオバマ大統領の年頭教書で精密医療イニシアチブ (Precision Medicine Initiative) が発表されたⁱ。当初先端医療施設の個別取組みから始まった医療が、5年という短期間のうちに国家的取組みに強化されたのである。

さらに同国では臨床検査機関にも普及しており、たとえば2013年の段階でも次世代シーケンシングの市場規模は200億ドルを超えており、このままの伸びでいけば、2024年には1,500億ドルを超えるという予測がある (図1-1) ¹⁰ⁱⁱ。

このように米国では、多くの先端医療病院でクリニカルシーケンシングが行われ、それによりゲノム/オミックスの臨床実装ができていると考えられる

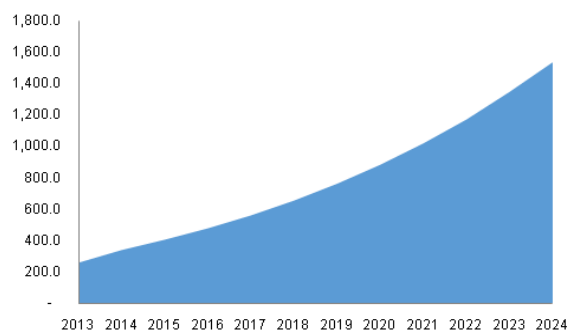


図1-1 米国におけるがん治療分野での (次世代) シーケンシングの市場規模

¹¹。

(従来の遺伝子検査の状況)

遺伝子検査は、染色体検査、主要な遺伝子の変異や発現異常の検査等として国内外で既に実用化されている。

現在、保険収載されている遺伝子検査は10種類以上あり (表1-1)、検査技術によっては複数の適応症を持つものもある¹²。

ⁱ 100万人以上の米国人ボランティアを参画させ、シーケンシングを含むゲノムデータ、医療データ、健康データを収集・分析することにより個人に最も適した精密な医療を行っていくとするもの (6.3.2.8.2で詳述)。

ⁱⁱ 出典元では「がん治療分野での次世代シーケンシング (clinical oncology NGS market) となっているものの、どの程度臨床用に特化したものになっているかは不明。

一般社団法人 日本衛生検査所協会が遺伝子・染色体検査の受託に関わる加盟企業にアンケート調査を行ったところ、平成 24 年度中に行われた単一遺伝子疾患の遺伝子検査は 4,080 件、薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査は 32,398 件、感染症診断に関わる遺伝子検査は 4,718,418 件、白血病・リンパ腫関係の遺伝子検査は 222,833 件等になっており、いずれも検査数の増加が認められた。このように遺伝子検査は医療機関において普及している（通常、解析は外注）。なお近年、消費者直販型の検査（以下「DTC (Direct To Consumers) 検査」とする。）も出現しており、新たな段階に入っている。

表1-1 遺伝子診断に関連する先進医療の一覧

	技術名	適応症	先進医療適応	保険収載
1	溶血性貧血症の病因解析及び遺伝子解析診断法	先天性溶血性貧血	1991	
2	悪性腫瘍の遺伝子診断	胃がん、大腸がん、膵臓がん等	1994?	2006?
3	進行性筋ジストロフィーのrDNA診断	デュシェンヌ型筋ジストロフィー等	1994?	2006
4	先天性血液凝固異常症の遺伝子診断	アンチトロンビン欠乏症、第Ⅶ因子欠乏症等	1998	
5	筋強直性ジストロフィーの遺伝子診断		1999	2012
6	栄養障害型表皮水疱症のDNA診断		1999	2008
7	家族性アミロイドーシスのDNA診断		1999	2008
8	子宮頸部前がん病変のHPV-DNA診断	子宮頸部軽度異形成	2000	
9	不整脈疾患における遺伝子診断	先天性QT延長症候群	2000	2008
10	成長障害の遺伝子診断	突発性低身長症	2001	
11	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の遺伝子診断		2003	
12	神経変性疾患の遺伝子診断	ハンチントン舞蹈病、脊髄小脳変性症等	2003	2010
13	ミトコンドリア病の遺伝子診断		2003	
14	脊髄性筋萎縮症のDNA診断			2008
15	重症BCG副反応症例における遺伝子診断	BCG副反応又は非提携抗酸菌感染	2004	
16	神経芽腫の遺伝子診断		2004	
17	特発性男性不妊症又は性腺機能不全症の遺伝子診断		2004	
18	遺伝性コロボルフィン症のDNA診断		2004	
19	マンツル細胞リンパ腫の遺伝子診断	マンツル細胞リンパ腫	2004	
20	抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査	悪性脳腫瘍	2004	
21	抗発がん性遺伝性皮膚疾患のDNA診断	基底細胞母斑症候群又はカウデン病	2004	
22	家族性アルツハイマー病の遺伝子診断	家族性アルツハイマー病	2004	
23	中枢神経白質形成異常症の遺伝子診断		2004	2008
24	ケラチン病の遺伝子診断	水疱型魚鱗蘇様紅皮症又は単純型表皮水疱症等	2005	
25	隆起性皮膚線維肉腫の遺伝子検査		2005	2012
26	先天性難聴		2008	2012
27	大腸がんの抗EGFR抗体薬投与におけるRAS遺伝子検査		2009	2010
28	C型肝炎におけるIL28B遺伝子検査		2010	

(シーケンシングを用いた研究の状況)

シーケンシングは、研究（臨床研究、臨床試験も含む）の間ではその利用が進展している。病因未知の疾患について、同じ疾患を有する多くの患者のシーケンシングを行うことにより、また、がん等では患者の疾患部位と正常部位のシーケンシングを行い、比較することにより、疾患の原因となる候補遺伝子や変異を網羅的・体系的に抽出することが可能となる。これにより、新たな診断用マーカーの発見や、疾患のメカニズム解明

にもつながることが期待できる。世界のシーケンシングに関する論文数も急激に伸びている（図1-2）ⁱ。

日本においても、各種研究プロジェクトの実施や国際プロジェクトへの参加等により、数多くの研究でのシーケンシングが行われている。

たとえば国内では文部科学省の「東北メディカル・メガバンクプロジェクト」、厚生労働省の「次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクト」等の国内プロジェクトがある。

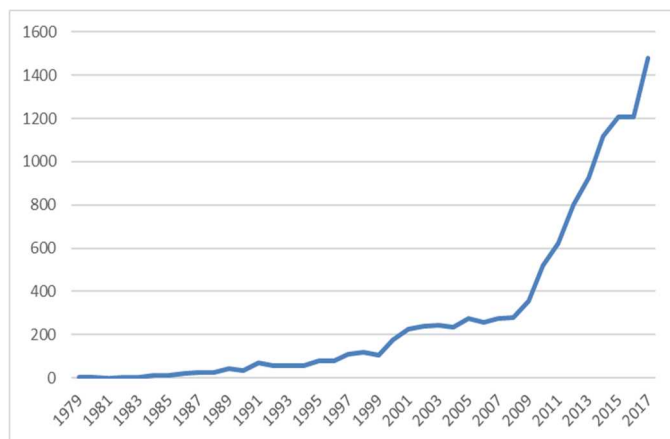


図1-2 シーケンシング関連の論文数の推移 (PubMedより)

また、国際プロジェクトとしては、たとえばがんゲノムコンソーシアム (ICGC: International Cancer Genome Consortium) への参加により、日本人に特徴のあるがんについて、分担してシーケンシングを実施している。

(日本におけるクリニカルシーケンシングの普及状況)

日本でのクリニカルシーケンシングは、ゲノム/オミックス医療の一環として、いくつかの医療機関で試行されているが、まだ研究の色合いが強い。

たとえば、希少肺がんと大腸がんの患者から取った組織をシーケンシングとして、適した治療薬を使う産学連携の取組み「SCRUM-JAPAN」が、国立がん研究センターを中心に進められている¹³。

また、京都大学病院では 1,000 例以上、東京大学医科学研究所や慶応大学病院では 500 例以上、エクソームのシーケンシングが実施されている (関係者より聴取 (2014 年))。だが、いずれも特定の疾患の患者を対象として、原因変異を見出すための臨床研究であ

ⁱ PubMed データベースに登録された論文のうち“human”及び“genome”及び“sequencing”という用語を title か abstract に用いているものの推移。なお PubMed とは、米国国立医学図書館 (NLM : National Laboratory of Medicine) 内の国立生物科学情報センター (NCBI : National Center for Biotechnology Information) が作製しているデータベースで、医学文献データベースである MEDLINE をはじめ、ライフサイエンス雑誌やオンライン電子書籍からの生物医学関連文献を 2,300 万件以上収録しており、無料で検索することができる。(図1-1は 2017 年末時点でのもの。)

り、クリニカルシーケンシングとして治療と連動して実装されているとは言いがたい。

臨床研究ではあるが、既に実装になりつつあるものとしては「新型出生前検査」がある。後述するが、同検査はシーケンシングを利用したもので、2013年4月の開始以来、2017年9月までで約5万人が受診している。同検査は、現在は日本産婦人科学会の指針¹⁴に基づき認定された89施設で行われ、対象は35歳以上の妊婦や、両親に染色体異常が見られる等の条件が示されるが、それらを満たしたものは誰でも受検できる。35歳以上の母親からの出生数が28万人（平成28年）¹⁵であることを考えると、かなり普及してきていると言ってもよいだろう。なお同学会はこれを一般診療として広く提供していく方向で検討しており、妊婦の年齢制限の緩和や対象範囲の拡大についても段階的に検討していく意向である¹⁶。

なお現在、がん関連遺伝子パネル検査システムが厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査が行われており、これが認可された場合、クリニカルシーケンシングの普及が進んでいく可能性はある。

1. 4. 先行研究について

1. 4. 1 クリニカルシーケンシングの普及に関する先行研究

クリニカルシーケンシングの「普及」に関する研究はどの程度行われているか。それを調べるため、PubMed を用いて、その普及上の課題に関係する論文を調査することとした。

まず検索語として「sequencing」 and (「clinical」 or 「clinic」) and 「diffusion」が題名 (title) や要約 (abstract) に含まれている論文を収集した (2015 年 5 月)。しかしそれにより 2 文献が抽出されたものの、いずれも本研究の目的とは関係ない技術的な文献 (disc diffusion という使われ方) だった。

次に、検索語として diffusion を除いたもので、それを課題に含むものを検索したところ、文献が 517 あったのだが、本論文の目的とは直接関係ない技術的文献が多く、分析は行わなかった。

このため、今後、シーケンシングの医療利用に関する課題の抽出にも資するようにすることを考慮し、さらに「challenge」 or 「challenges」という検索語を追加した。すなわち「sequencing」 and (「clinical」 or 「clinic」) and (「challenge」 or 「challenges」) を題名に含むものにより検索すると、25 文献が抽出された (表 1 - 2)。

この 25 文献のうち、対象がヒトゲノム本体ではなく、バクテリアやミトコンドリアのゲノム等、外来ゲノムや核外のゲノムが対象となるもの、特定技術を対象とした技術的文献を除き、その内容を調べた。

またこれに加え、先の検索語では対象とはならなかったが、課題が比較的網羅的に含まれていると考えられる文献を、インターネット検索、最近の学術雑誌の調査、専門家からの紹介等により、合計 10 文献を入手し (表 1 - 3)、これらも合わせて内容を調べた。

これらの文献には、それぞれの観点から医療現場でのシーケンシングを促進するための課題について掲載されており、ひとつの観点について深く考察したものや、その逆にかなり網羅的に広範に考察したものもあった。(なお、自著¹⁷⁾にはゲノムシーケンシングやエクソームシーケンシングによる臨床診断の普及を促進するための課題がまとめられている。)

しかし問題点として、対象となるクリニカルシーケンシングがどの範囲か (臨床研究・

試験・治験・先進医療等は含むか等)が明確でなく、また、課題とされた事項について、その網羅性・体系性の裏付けや、プライオリティ付けについて示した文献はなかった。

なお検索当時は課題に **clinical sequencing** という用語自体は用いられておらず、“**clinical application in the clinic**”、“**sequencing in clinical practice**”、“**sequencing in the clinic**”等の表現になっていた。2018年1月時点では“**clinical sequencing**”という用語を課題に含む文献は37文献(うち2015年以降は27文献)、課題/要約に含む文献は166文献(うち112文献が2015年以降)で、「クリニカルシーケンシング」という使われ方自体も新しいものだと言え、正確な定義が必要となる。(なお、日本で頻用されている「クリニカルシーケンス」(“**clinical sequence**”)については課題/要約に含む文献は91文献(うち13文献が2015年以降)であり、世界的には「クリニカルシーケンシング」の方が用いられるようになっている。

なお今回調べた文献は後に分析に用いることとする。

表 1 - 2 PubMedから検索語により抽出した文献						
	年	雑誌名	Vol	p	Title	著者
1	2010	Lancet	375(9727)	1749-1751	Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing	K.E.Ormond, M.T.Wheeler, T.Kein, et.al.
2	2010	Curr Opin Microbiol.	13(5)	625-631	High-throughput sequencing and clinical microbiology: Progress, opportunities and challenges	M.J.Pallen, N.J.Roman, C.W.Penn
3	2010	Idrugs	13(11)	778-781	The clinical potential and challenges of sequencing cancer genomes for personalized medical genomics	N.Cloonan, N.Waddell, S.M.Grimmond
4	2011	Genet Med.	136(6)	499-504	Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one ban	J.S.Berge, M.J.Khoury, J.P.Evans
5	2011	Expert Rev Mol Diagn	11(7)	663-666	Genome diagnosis: next-generation sequencing, new genome-wide association studies and clinical challengef	D.E.Ziogas, D.H.Roukos
6	2011	Expert Review Hematol	4(6)	579-681	Unraveling the multiple myeloma genome in the next-generation sequencing era: challenges to translating knowledge into the clinic	E.Braggio, R.Fonseca.
7	2012	Genet Med.	14(4)	393-398	Opportunities and challenges for the integration of massively parallel genomic sequencing into clinical practice: lessons from the ClinSeq project	L.G.Biesecker
8	2012	J Mol Diagn.	14(6)	525-540	Opportunities and challenges associated with clinical diagnostic genome sequencing: a report of the Association for molecular pathology	I.Schrijver, N.Aziz, D.H.Farkas, et.al
9	2012	Adv. Protein Chem Struct Biol.	89	27-63	Next generation sequencing in the clinical dmain: clinical advantages, practical, and ethical challenges	R.Thompson, C.J.Drew, R.H.Thomas
10	2012	Adv. Protein Chem Struct Biol.	89	65-83	Opportunities and challenge for genome sequencing in the clinic	G.L.Cavalleri, N.Delanty
11	2012	J pathol inform	3(40)	2153-3539	Next generation sequencing in clinical medicine: Challenge and lessons for pathology and biomedical informatics	R.R.Gullapalli, K.V.Desai, L.Santana-Santos, et.al
12	2013	Cancer Lett	No.1340(2)	284-295	Next-generation sequencing in the clinic: promises and challenges	J.Xuan, Y.Yu, T.Qing, et.al
13	2013	Neurotherapeutics	10(2)	262-272	Challenges of bringing next generation sequencing technologies to clinical molecular diagnostic laboratories	L.J.C.Wong
14	2013	Pharmacogenomics J	13(3)	205-208	Integrative deep-sequencing analysis of cancer samples: discoveries and clinical challenges	D.Roukos
15	2013	World J Pediatr Congenit Heart Surg	4(1)	58-61	Ethical challenges of theuse of whole exome sequencing in the clinic	S.L.Merrill, A.Vaidya, R.E.Pyeritz, et.al
16	2013	BMJ	347	?	Policy challenges of clinical genome sequencing	C.F.Wright, A.Middleton, H.Burton, et.al
17	2014	Mod Pathol	27(2)	314-327	Next-generation sequencing-based multi-gene mutation profiling of solid humors using Fine needle aspiration samples: promises and challenges for routine clinical diagnostics	R. Kanagal-Shamanna, B.P.Portier, R.R.Singh, et. al
18	2014	JAMA	174(2)	275-280	The promise and challenges of next-generation genome sequencing or clinical care	K.A.Johansen Taber, B.D.Dickinson, M.Wilson, et.al
19	2014	Nat Rev Genet	15(1)	49-55	Bacterial genome sequencing in the clinic: bioinformatic challenges and solutions	W.F.Fricke, D.A.Rasko
20	2014	Hum Mutat	35(4)	413-23	Integrating massively palallel seqencing into diagnostic workflows and managing the annotation and clinical interpretation challenge	K.S.Kassahn, H.S.Scott, M.C.Caramins, et. al
21	2014	Biomark Med.	8(2)	221-224	Bench-top sequencing and clinical implementation: diagnostics and biomarkers challenges	A.Bechlioulis, G.D.Lianos, K.Naka, et. al
22	2014	Genome Biol.	15(3)	?	An international effort towards developing standards for best practices in analysis, interpretation and reporting of clinical genome sequencing results in the CLARITY Challenge	C.A.Brownstein, A.H.Beggs, N.Homer, et.al
23	2014	J Law Med Ethics	Fall 42 Suppl 1	22-41	Clinical integration of next generation sequencing: coverage and reimbursement challenges	P.A.Deverka, J.C.Dreyfus
24	2015	Expert Rev Mol Diagn	15(1)	61-70	Targeted next generation sequencing panels for monogenic disorders in clinical diagnostics: the opportunities and challenges	T.J. de Koning, J.D.Jongbloed, B.Sikkema-Raddayz
25	2015	Am Soc Clin Oncol Educ Book	35	175-82	clinical tumor sequencing: opportunities and challenges for precision cancer medicine	S.Damodaran, M.F.Berger, S.Roychowdhury, et.al.

	年	雑誌名	Vol	p	Title	著者
26	2012	Nature Gen.	13	818-824	Next generation sequencing in the clinic: Are we ready?	L.C.Biesecker, W.Burke, Isaac Kohane, et.al
27	2012	NEJM	366(8)	757-759	Realizing genomic medicine	Phimister EG et. al
28	2012	J Inherit Metab Dis	35	689-693	The clinical implementation of whole genome sequencing: A conversation with seven scientific experts	J.P.Lerner-Ellis
29	2013	Genetics in Medicine	4	258-266	Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here	T.A.Manilo, R.L.Chisholm, B.Ozenberger, et.al
30	2014	総合研究大学院大学学融合センター戦略的共同研究 I 成果報告書			ヒトゲノム解読の現状とELSIに関する検討報告: 今後のテクノロジーアセスメントに向けて	代表:井ノ上逸朗
31	2014	Cli.Chem	60	724-733	Whole genome sequencing as diagnosis test: Challenges and opportunities	C.C.Chrystoja, E.P.Diamandis, et.al
32	2014	JAMA	311	1017-1019	Clinical application of whole-genome sequencing: Proceed with carw	W.G.Fero
33	2014	NEJM	371(7)	593-596	Genotype-phenotype correlation-promiscuity in the era of next generation sequencing	J.T.Lu, P.M.Campeau, B.H.Lee
34	2014	NEJM	370(25)	2418-2425	Diagnostic clinical genome and exome sequencing	L.G.Biesecker, R.C.Green
35	2015	JAMA	313	1301-1303	Exome sequencing comes to the clinic	R.Lewis

1. 4. 2 普及理論に関する先行研究

1. 4. 2. 1 普及理論の状況と先行研究

(本研究に普及に対する理論が必要な理由)

1. 4. 1の結果も踏まえ、クリニカルシーケンシングの普及方策について網羅的・体系的に検討するため、普及理論に基づいた研究を行うことを考えた。

すなわち、一般的な普及論を医療分野、臨床検査分野、さらにクリニカルシーケンシングへと順次適用していき、その過程において、順次その分野の特殊性を加味しつつ、当該分野に合った普及方策の導出に役立てるということである。

クリニカルシーケンシング、臨床検査、さらに医療は一種の技術であり、かかる技術の開発はイノベーションともみなすことができるため、イノベーションの普及に関する理論を用いて、その適用を図ることとする。

(普及理論の状況)

イノベーションの普及理論としてまず取り上げられるのは **Rogers** の理論¹⁸である。**Rogers** の普及論は先駆的なものではあるが、その後も時代の変化や各種の議論を踏まえて改善・充実がなされてきている。このため各種のイノベーションの普及事例の研究は数多く存在するものの、普及理論はそのほとんどが同理論に基礎を置いており、全体構造の枠組みとしてはほとんど唯一のものと言っても過言ではない。

ただ、イノベーションの普及について膨大な文献が存在するのは事実であり、それに関し、数多くのレビューが行われてきている。**Sriwannawit and Sandstrom** は、**Web of Science** の **Social Science Citation Index** から「Diffusion」、「Adoption」、「Innovation」、「Transfer」、「Others」の5種類のキーワードにより99,443件の文献を抽出し、それらを分析するアプローチを行っている¹⁹。しかし、そのような計量的分析では大きな思想の流れや分岐点を明確化するには限界がある。

実際に思想の流れに基づく整理としては **Muller** によるものが総合的・系統的なものとして知られる²⁰。その整理によると、耐久消費財の普及について、**Rogers** の理論も踏まえ、**Bass** による数理モデル²¹が示されて以降、マーケティング・サイエンスの分野で議論が進展してきている。具体的には4つの観点、すなわち①世代交代（新世代が旧世代の製品を代替していくため、当該製品に対する消費者の採用は何度も繰り返されることになる）、②マーケティング変数の設定（企業の広告活動・活動戦略等を考慮）、③国際的な普及（市場参入のタイミングは国際的に異なることにより、後発国での普及プロ

セスは加速)、④ブランドレベルの普及(市場の競争圧力そのものがイノベーションの普及にどのような影響を与えるか)において詳細な議論がなされてきている。また、手法的にも進展し、各観点で微分方程式モデル、Cox hazard モデル、エージェント・ベースド・モデル (ABM) 等が用いられてきている。

そうした理論の中には、各観点別に見ると、Rogers の理論と対立したり、それから派生して一定の位置を占めたりしているものもある。

とりわけ Moore が主張した「キャズムの理論」²²は、Rogers が提唱した「普及率 16%」の理論と対峙する。すなわち Rogers が、イノベーションの普及のためには、革新的採用者(イノベーター)と初期少数採用者(合わせて全体の 16%)に普及するか否かがその後の普及の鍵になるとの主張したのに対し、Moore は ハイテク産業の分析から、初期少数採用者と初期多数採用者の間には容易に越えられない大きな溝(「キャズム」という。)があることを示し、それを越えることが普及につながるとした。キャズム越えには性能重視(高性能、ユニークな機能等)ではなく徹底した市場重視、利用者主義への戦略転換が必要とされ、簡単に利用できる、既存の価値観と矛盾しない、分かりやすい、試行可能性、観察可能性等の特徴を備えていることが必要とされている²³。

それ以外の普及理論の例をいくつか示す。イノベーションの普及と社会の発展との関係については、Rogers の理論では、受容者がコミュニケーションを踏まえてイノベーションを採用するという意思決定を通じて経済的・社会的発展をたどるというモデル(いわゆる「近代化仮説」)に基づく。この場合、コミュニケーションに基づく社会心理的要因が重視される。一方、Gartrell は、発展途上国等では普及は社会・経済的要因が重視され、普及につれて受容者間の格差が拡大するというモデル(いわゆる「従属化仮説」)を主張した^{24,25}。

また、普及と時間との関係として、Rogers の理論は、ある製品や技術が時間の経過とともに新たな市場を形成していく過程を市場のパフォーマンス変化として表わし、市場導入初期の緩やかな増加は徐々に急峻となり、ある時点を境に減少に転じ、最終的には市場の消滅に至るとしている。これに対し Llorca らは DDM (Diffusion Dynamics Model) を提唱した²⁶。DDM は、受容者によってイノベーションに対する価値基準が異なり、しかも普及の過程で当該基準が変化していく場合もあり、それらが市場のパフォーマンス全体に決定的な影響を与えることも少なくないとし、かかる採用者側の社会心理変化を俯瞰的にとらえるためのフレームワークになっている。

受容者が技術を利用する際の意味決定のあり方についても議論がある。

Sheth=Sethi は消費者の行動に視点を当てて体系的な説明を試みた²⁷。Rogers の理論に含まれる各種概念、イノベーション情報、イノベーションの評価と採用、ライフスタイル、オピニオン・リーダーシップ、役割・規範、流通機関等を投入変数・内生変数等とし、データに基づくモデルを設定し、これにより各国の消費者が企業により提供される製品・サービスをどのように知覚・評価・採用するかを記述し、説明した。

これに対し、Davis は合理的行為理論を基にして、ある技術の利用意思決定を、その技術の認知された有用性と感知された使いやすさを独立変数にして説明しようという技術受容モデル (TAM : Theory of Reasoned Action) を提唱した²⁸。また、Bhattacharjee は社会心理学の分野で幅広く研究されてきた行動モデルである Fishbein & Ajzen の合理的行為理論 (TRA : Theory of Reasoned Action) を情報システムの利用行動に応用し、期待確認理論を提唱した²⁹。

さらに、イノベーションが普及していく過程でのコミュニケーションや社会・文化等との関係においては、たとえば Jonson は文化研究の分野において、文化的事象が商品や商品にまつわる言説として人々に理解され、人々の文化として根付いていく様子を循環図に示した。まず商品を生み出す過程を生産 (Production) とし、生産されたものはそれらのイメージも含めテキスト (Texts) として捉えられ、それは商品や広告を目にした人々により解釈 (Reading) され、その内容は人々の生きた文化 (Lived culture) となる。それは各人の社会関係 (Social relations) と密接に関わり、同様の解釈をした人々により共有され、次の生産時に活用されるとしている³⁰。

健康教育や公衆衛生の分野を中心にして、社会・文化・環境との調和を求めつつ普及を促していくソーシャル・マーケティングも注目されている。Andreasen は、その要点として顧客志向、行動、交換、競争、セグメンテーションとターゲティング、メソッド・ミックスの 6 基準を設定し³¹ (さらに英国ソーシャル・マーケティングセンターにより理論と洞察の 2 つが加えられ³²、合計 8 基準が基準となつて)、それに基づき政策・戦略・実行をしていこうとした。特にこのうち行動に関し用いられるモデルとしては、Prochaska & DiClemente により提唱された変容ステージモデル (受容者の行動に対する準備性に応じて前熟考ステージ、準備ステージ、実行ステージ、維持ステージの 5 段階で分類する)³³や、Ajzen による計画的行動理論 (行動の意図は行動に対する態度、主観的規範、コントロール認知の 3 つにより規定されるというもの)³⁴等がある。

さらに、Von Hippel は、かなり多くの製品分野においてユーザーがイノベーションの担い手であったという、ユーザー・イノベーションの理論を提唱した³⁵。これに関連して、Titler は、イノベーションの普及は、イノベーションの性質と社会システムの中にあるイノベーションの利用者のコミュニケーション方法から影響を受けるとしている³⁶。また、Dahlin は製品開発を行う企業の視点から捉え、企業が存続していく上で、全く新たな商品開発・販路開発を行うこと（exploration）と、既存の自社商品や販路を活かしつつ洗練させていくこと（exploitation）を、環境や社会の状況を踏まえつつ調和させていくことの必要性を主張している³⁷。

なお、このほか、シーケンシング技術の開発・普及に関連した文献としては、次世代シーケンサーの基盤技術になる PCR 法開発と実用化の過程を（特に発明者でノーベル賞を受賞した K. B. Mullis の人間性に焦点を当てて）取り扱ったもの³⁸や、国際的なコンソーシアムに対峙しつつ Celera Genomics 社を創設し、これも次世代シーケンサーの基盤技術になるショットガン法によりヒトゲノムを解読した J. C. Venter の自叙伝³⁹等がある。またヒトゲノム解読後の次世代シーケンサーの発展の経緯・背景について各種記事⁴⁰等がある。

（普及理論を用いた先行研究）

イノベーション普及理論の具体的事例への適用状況を把握するため、Google Scholar を用いて「イノベーション普及理論」で検索し、抽出された文献から、普及理論のどのような部分をいかなる観点から用いているか調べた。

結果は表 1－4 のようになったが、入手できた文献から直接関係ないもの（教育プログラムへの導入等）を除いた 33 文献のうち 29 文献は Rogers の理論に言及していた。中でも相当の割合は採用者カテゴリー（イノベーター理論）に言及し、普及対象となる集団の壁をいかに越えるかに着目していた。（その過程において Moore のキャズム論に立脚しているものもあった。）また、Rogers の理論の中の各観点を踏まえ、必要な措置について考察しているものも多かった。

このため本研究においても、Rogers の普及理論の枠組みに基づき、集団の壁を越えていく普及の在り方について、医療分野や臨床検査ではどのような対応になるか考察していくこととする。

表1-4 イノベーション普及理論に言及・参照している文献例

番号	題名	著者	掲載誌等	発行年	参照している理論の提唱者	参照理論のうたがっている箇所
1	農業イノベーションの普及過程と普及効果の一考察	野辺政雄	社会学評論	1986	Rogers	従来化仮説、優位性、試用可能性、知識、オピニオンリーダーシップとコミュニケーションネットワーク等
2	Rogersのイノベーション普及理論の拡張-経営現象に適用するにあたって	首藤聡一郎	麗澤経済研究	2012	Rogers	イノベーション、コミュニケーション・チャンネル、利用、社会システム等を対象としたシステム-運轉的現象に拡張
3	家庭医療を育む	岡田唯男	日本プライマリケア学会誌	2010	Rogers, Moore	採用者カテゴリー、キャズム、複雑性、試行可能性、観察可能性等
4	製品開発に果たすユーザーイノベーションの役割-顧客の声とリード・ユーザー	水野 学	阪南論集、社会科学編	2011	von Hippel, Rogers	ユーザーイノベーション
5	エアコン導入による公立小学校のエネルギー消費量将来予測	鈴木宏昌ら	日本建築学会環境系論文集	2009	青地慎一	イノベーション普及過程論(S字曲線)
6	会計基準のハーモニゼーションと国際会計基準の浸透化-日本企業の対応と課題	古賀智敏	国民経済雑誌	2006	Rogers	イノベーション要件、採用者カテゴリー、オピニオンリーダー、チェンジ・エージェント
7	高齢者のプロダクティブ・エイジング志向性尺度の開発と応用に関する調査研究	藤田綾子	BULLETIN OF KOSHEN UNIV	2011	Rogers	(文獻入手できず)
8	「食文化」の商品化-概念に関する一考察	池田和子		2013	Johnson, Rogers	Circuits of Culture, プロダクティブサイクル、採用者カテゴリー(S字曲線)
9	医師のためのビジネススキルをどう学ぶか-faculty developmentの視点から	岡田唯男	JIM	2008		(文獻入手できず)
10	イノベーション普及理論と農村開発-新しい理論の構築に向けて	野辺政雄	社会学評論	1982		(文獻入手できず)
11	小売業態の国際移転とその変容に対するイノベーション普及理論の応用	青木 均	経営行動研究年報	2006		(文獻入手できず)
12	イノベーションの創造と普及に関する研究	劉旭陽	修士論文	2012	Rogers, Moore	採用者カテゴリー、キャズム
13	イノベーション普及理論からみる北米のクールジャパン現象	澤去りえ	日本コミュニケーション学会発表会報告集	2013	Rogers	コミュニケーション・チャンネル、イノベーション決定過程、革新性、採用速度、採用者カテゴリー
14	ミドルマネジャーのための教養講座 エレベイト・ロジャーズのイノベーション普及理論	中野 明	Business Risk Management	2008	(Rogers)	(文獻入手できず)
15	計量誌学アローナによるイノベーション普及理論レビューと今後の展望	藤又社太郎	マーケティング・サイエンス	2016	Rogers, Ban, Muker, Ghemawat	議論の進展(世代交代、マーケティング数値の安定等)、手法の進展(微分方程式モデル等)
16	イノベーション普及理論-新しい燃料電池の受容可能性調査の必要性-エネファームが自給的に電気を生み出すために何をやるべきか	西條美紀ら	燃料電池	2016		(文獻入手できず)
17	イノベーションのシシシシに関するマルチ・エージェント・シミュレーションによる考察	野間口隆郎	経営情報学会全国研究発表大会報告集	2015	Rogers, Christensen, Moore	採用者カテゴリー、キャズム、戦略行動原理
18	看護技術のイノベーションの普及	佐々木杏子	日本看護技術学会誌	2014	Rogers	採用者カテゴリー、イノベーション知識属性、決定過程、コミュニケーション・チャンネル、社会システム、チェンジ・エージェント
19	中小企業における省エネルギーの普及にかかる仲介者の役割	水野 清	環境情報学会論文集Vol.26	2012	Rogers, 白水	コミュニケーション・チャンネル、補助者
20	地域在住男性高齢者を対象とした通いの場の創出課題	幸島順子ら	実践女子大学生活科学部紀要	2016	Rogers	イノベーション要件(相対的優位性、両立可能性、複雑性、試用可能性、観察可能性)
21	マーケティングとシナリオ開発	田村 大	人工知能学会誌	2015	大澤, Rogers	二重らせんモデル、DDM、採用者カテゴリー
22	成人の運動習慣を継続するための支援に関する実証的研究-運動習慣の継続要因の検討-	石野レイ子ら	関西看護大学	2016	Rogers	認識、知覚、コミュニケーション・チャンネル
23	消費者行動における諸潮流について(11-完)	小島 富	富山大学紀要、富大経済論集	1996	Sheth & Sethi, Green & Ljungqvist	投入(資金、時間、内容)相対的優位性、複雑性(等)、内在的(認知的)適合性、イノベーション 移乗、展開傾向、支出変数
24	KP法シナリオに伝える紙芝居プレゼンテーション	川嶋 直	書籍		(Rogers)	(文獻入手できず)
25	実業教育実習における実習方法と教育効果に関する一考察(2)-学生による自己評価を基にした実習方法の改善-	平光美津子	東海学院大学院紀要	2016		(関係なし)
26	4QP/家庭医によるアレルギー-診療と医療連携:エビデンス・ハイブリッドの水準を高めよう	岡田唯男	アレルギー	2012	Rogers, Moore, Fisher	採用者カテゴリー、キャズム、市場重視(アクセス、両立、複雑性、試用可能性、観察可能性)
27	ラーメン文化の商品化と食ビジネスの循環進化プロセス	徐航明	立命館ビジネスジャーナル	2017	Rogers	イノベーション決定過程(知識、資金、承認)、イノベーションの受容性(相対的優位性、両立可能性、複雑性、試用可能性)
28	行動変容のためのソーシャル・マーケティングの活用	上地広昭	日本健康教育学会誌	2012	Andreasen, Prochaska Ajzen, Rogers, Moore	ソーシャル・マーケティング、実習ステージモデル、計画的行動理論、採用者カテゴリー、キャズム
29	環境配慮型住宅の普及と支援に関する研究-環境技術と住まい方に注目して	山下勇介		2007		(文獻入手できず)
30	社会的価値変化に対応する生活者ニーズドリフト型研究開発の促進課題	刀川真	経営情報学会全国研究発表大会報告集	2009	Rogers	採用者カテゴリー、ニーズ
31	表面開放型歯ケアプログラムの事例分析から考察する根拠あるイノベーション看護技術の普及過程	佐々木杏子ら	日本看護技術学会誌	2017	Rogers, Titler	イノベーション知識属性、コミュニケーション・チャンネル、イノベーションの利用者、社会システムの性質
32	パーソナライズド・ケア予防(POP)プログラムへのアクセスは歯科医師によって決定される	西真紀子ら	口腔衛生学会雑誌	2016	Rogers	知識、アクセス困難
33	「陰徳の豪商」の救済思想-江戸時代のフィランソロフィー	大塚まゆみ	ミネルヴァ書房(書籍)	2012		(文獻入手できず)
34	社会的規範下における購買意図の形成	金 春姫	一橋大学レボジトリー	2006	Rogers & Kincaid等	パーソナル・ネットワーク
35	ファッション産業の企業戦略に関する研究-キャズム理論に着目して	馬場正美	立教大学博士學位申請論文	2015年度	Rogers, Moore	イノベーション普及理論、キャズム
36	電子商取引における消費者行動の分析視座	柿原正郎	商学研究	2008	Davis, Bhattacharjee, Goldsmith	技術受容モデル(TAM)、期待確認理論、イノベーション普及理論
37	情報システム利用の人間行動モデル:TAM(技術受容モデル)に関する研究	中村雅章	中京経済研究	2001	Davis, Rogers, Agarwal, Moore	技術受容モデル(TAM)、両立性、可視性、試行可能性、知覚された有用性、知覚された使いやすさ
38	Giants of Strategy	三谷宏治	経営戦略全史	2013		(文獻入手できず)
39	実業教育実習における実習方法と教育効果に関する一考察(3)-学生のための学習カルテの提案-	平光美津子	東海学院大学紀要	2016		(関係なし)
40	「心の豊かさ」を求める時代の科学技術に対する生活者ニーズ把握の検討	刀川 真	本邦科学技術振興政策研究会Occasional Paper	2009	Rogers	イノベーションの価値観(ニーズ)課題、研究、開発、商業化、普及と採用、帰納)採用者カテゴリー
41	Access to Personalised Caries Prevention (PCP) Programs Determined by Dentists	M. Nishi	口腔衛生学会誌	2016	Rogers	採用者カテゴリー
42	改良型プロダクト・ライフサイクルによるマーケティング	堀部幸祐	高知工科大学修士論文	2005	Rogers, Moore	採用者カテゴリー、死の谷、ダーウインの海、キャズム
43	アパレルセレクトショップにおける店員顧客間の同調傾向の研究	辰巳 楯	北陸先端科学技術大学院大学修士論文	2012	Rogers	採用者カテゴリー
44	現代マーケティング・コミュニケーションに関する研究-主体間相互作用から見た消費者とマーケティング・コミュニケーション・メッセージ	斎藤 明	北海道大学博士論文	2013	-	マーケティング・コミュニケーション
45	米国バディカルチャー・コンベンションの大学教育への活用に関する一考察	小泉真理子	京都精華大学院紀要	2015	-	(関係なし)

1. 4. 2. 2 Rogers の普及理論の構造

本論文で用いた Rogers のイノベーション普及理論の構造は図 1-3 のようになっている。

同理論においては、イノベーションとは、「個人、もしくは、他の採用単位によって新しいものと知覚されたアイデア、行動様式、物」とされ、その普及は「①イノベーションが ②コミュニケーション・チャンネルを通して、③時間の経過の中で、④社会システムの成員間に、伝達される過程」と定義される。これらがイノベーションの普及に係る 4 要素となるが、以下、その概要を述べる。



図 1-3 イノベーションの普及に関するRogersの理論の構造

(1) イノベーション

(イノベーションの発展過程)

イノベーションの発展過程、すなわちイノベーションのためのニーズ・課題の認識から、イノベーションが採用され、社会に変革を起こすまでの段階として、以下のものがある。

- ①ニーズ・課題の認識 ②研究（基礎研究と応用研究） ③開発 ④商業化 ⑤普及と採用 ⑥帰結

(イノベーション要件)

新たなアイデアや技術を個人が採用するための必要な要件（イノベーション要件という。）として、以下の5つがある。

① 相対的優位性

相対的優位性とは、従来のアイデアや技術と比較した優位性のこと。（全く新しい技術の場合でも、同じ役目を担っていた代替案と比較して優位であれば採用されやすい。）

② 両立可能性

潜在的採用者がもつ既存の価値観、体験、ニーズ等と一致している度合いのこと。（新規性が高くても、大きな生活の変化を強要するものだと、採用されにくい。）

③ 複雑性

使用者にとっての分かりやすさや複雑さのこと。（使用者が理解したり使用したりするのが相対的に困難だと感じると採用されにくい。）

④ 試行可能性

小規模であっても経験しうる度合いのこと。（実験的な使用が可能だと、採用されやすい。）

⑤ 観察可能性

イノベーションを採用したことが他者に見える度合いのこと。（周囲の人から観察されやすい場合に、そのイノベーションに関するコミュニケーションを促し、普及を促進する。）

(2) コミュニケーションプロセス（コミュニケーション・チャンネル）

コミュニケーションプロセス（コミュニケーション・チャンネル）とは、参加者が相互理解に到達するために、互いに情報を創造し分かち合う過程をいう。

普及過程の本質はコミュニケーションを通じた情報の交換であり、それが行われる過程として、①イノベーション ②イノベーションについて知識や経験を持った個人（又は社会システムの構成単位） ③イノベーションについての知識や経験を持っていない個人（又は構成単位） ④これらの個人（又は構成単位）を結びつけるイノベーション・チャンネル となる。

イノベーションの存在を潜在的採用者に伝達する方法としては、マスメディア・チャンネル（ラジオ・テレビ・新聞等）、対人チャンネル（人と人が対面して情報交換を行う）のほか、インターネット等による双方向チャンネルがある。

また、コミュニケーションを行う人々間の同類性・異類性は、普及を行う上での考慮事項であり、イノベーションに関しては異類性だがその他の性質については同類性であれば普及が容易になる。

(3) 時 間

イノベーションの普及においては次のような時間要素がある。

- ①人がイノベーションに関する知識を獲得する段階から、採用ないし拒絶に至るイノベーション決定過程
- ②社会システム内の他の個人ないし成員と比較して、ある個人ないし成員がイノベーションを採用するまでの遅速という意味での革新性
- ③社会システムにおけるイノベーションの普及速度

(イノベーション決定過程)

イノベーション決定過程とは、個人が初めてイノベーションに関する知識を獲得してから、イノベーションに対する態度を形成し、採用するか拒絶するかという意思決定を行い、新しいアイデアを導入・使用し、その意思決定を確認するに至る過程のこと。つまり、そのプロセスは以下の5段階からなる。

- ①知識 ②説得 ③決定 ④導入 ⑤確認

また、イノベーション決定期間とは、イノベーション決定過程の遂行に要する時間のこと。人によりその期間は異なるが、イノベーション決定過程は個人よりも組織、機関、共同体等によってなされることが多く、その場合は決定過程はますます複雑になる。

(革新性と採用者のカテゴリー)

社会システムの成員は、革新性（個々人又は他の採用単位が、その他の個々の成因よりも相対的に早く、新しいアイデアを採用する度合い）に基づき、革新的採用者（イノベーター）、初期少数採用者、前期多数採用者、後期多数採用者及び採用遅滞者（ラガード）の5つに分類される。（「採用者カテゴリー」と呼ぶ。）

① **革新的採用者 (Innovators)** (市場全体の 2.5%)

新しいアイデアや技術を最初に採用するグループ。リスクを取り、年齢が若く、社会階級が高く、経済的に豊かで、社会的・科学的な情報源に近く、他のイノベーターとも交流する。リスク許容度が高いため、のちに普及しないアイデアを採用することもある。

② **初期少数採用者 (Early Adopters)** (市場全体の 13.5%)

採用時期が 2 番手のグループ。オピニオンリーダーとも言われ、他のカテゴリーと比較すると周囲に対する影響度が最も高い。年齢は比較的若く、社会階級は比較的高い。経済的に豊かで、教育水準は高く、社交性も高い。イノベーターよりも採用選択を賢明に行い、オピニオンリーダーとしての地位を維持する。

③ **前期多数採用者 (Early Majority)** (市場全体の 34.0%)

このカテゴリーの人は一定の時間が経ってからアイデアの採択を行う。社会階級は平均的で、初期採用者との接点も平均的に持つ。

④ **後期多数採用者 (Late Majority)** (市場全体の 34.0%)

このカテゴリーにいる人は、平均的な人が採用した後にアイデアを採用する。イノベーションが半ば普及していても懐疑的に見ている。社会階級は平均未満で、経済的な見通しは低く、社会的な影響力は低い。

⑤ **採用遅滞者 (Laggards)** (市場全体の 16%)

最も後期の採用者。他のカテゴリーと比較すると社会的な影響力は極めて低い。変化を嫌い、高齢で、伝統を好み、社会階級も低く、身内や友人とのみ交流する傾向にある。

なお、上記（採用者のカテゴリー）の中では、イノベーターは少数であり、彼らが重視するポイントとしては商品の新しさそのもので、商品のベネフィットにはあまり注目していない。一方、初期採用者はベネフィットに注目していて、他の消費者への影響力が大きいことから、ベネフィットを自らのネットワークを通じて伝えてくれる。イノベーターと初期少数採用者は合わせても市場全体の 16%しかないが、この 2 者まで普及するか否かが次の初期追随者や後期追随者に広がるか否かの分岐点になる。このことから、Rogers は初期少数採用者を重視し、「普及率 16%の論理」として提唱している。

(イノベーション普及速度)

イノベーションの普及速度は、イノベーションが社会システムの成員によって採用される相対的な速さのこと。

相対的優位性や両立可能性その他の属性を持つと知覚されたイノベーションの普及速度は速くなる。また同じイノベーションでも、異なる社会システムになると普及速度は遅くなる。

(4) 社会システム

社会システムとは、共通の目的を達成するために、共同で課題の解決に従事している相互に関連のある成員の集団のことで、社会システムの構造がイノベーションの普及に影響を与える。

社会システムの中で誰と誰が密接にコミュニケーションするかというコミュニケーション構造によって、社会システムの個々の成員がイノベーションをいつごろ採用するかが予測され、また、社会システムの構造あるいはその構成がその社会システムの成員の行動に及ぼす影響としてのシステム効果により、イノベーションの普及に影響を与える。

また、社会システムの成員に対して確立された規範が、その行動を規定し、イノベーションの普及に影響を与える。

また、オピニオン・リーダーシップ、社会システムの中で他の人の行動が望むべき方向に向かうように非公式に影響力を行使する度合により、コミュニケーション・ネットワークの形成等を通じて、イノベーションの普及に影響を与える。一方、社会システムの外部から影響力を行使する専門家としてチェンジ・エージェントが存在し、その属する期間からみて望ましいと思われる方向に向かうよう、クライアントのイノベーション決定に介在する。

1. 4. 3 医療分野・臨床検査の普及に関する先行研究

(Rogers の理論の医療分野・臨床検査分野へ利用に関する先行研究)

次に、Rogers の理論を医療分野に適用しているものを調べたところ、特に新規医薬品の一般的な普及の在り方については、佐賀が Rogers のイノベーション普及の一般論から具体化を行っている⁴¹⁴²。ただ同書ではチェンジ・エージェント（情報提供者）による普及の在り方（マーケティング）に主眼が置かれ、普及のために行政等がなすべきこと（規制、制度、支援等）、技術開発（安全面、コスト面等）などについてはほとんど触れられていない。また医薬品としてイメージされているのは（同書の出版当時の医療技術も反映してか）投与型（経口・注射等）のものであり、大型の医療機器を利用したものは想定されていない。

(臨床検査の普及に関する先行研究)

臨床検査の普及に関する先行研究を調べるため、Google Scholar を用いて、「臨床検査」&「普及」で検索し、抽出された文献から、実際に各臨床検査について普及のための手がかりとなる事項が記載されているものを選定した。それを表 1 - 5 に整理する。これに関しては、今後臨床検査の普及のための要件設定のために利用することとする。

なお、新規臨床検査の一般的な普及方法について社会学的な立場から分析した文献は見つからず、特に行政等の方策面から分析した文献は見つからなかった。

表題	著者	掲載誌	内容
超音波診断の現状と問題点	飯沼	計測と制御No.16, 1977, 901-907	超音波診断のX線装置と比較した優位点(障害なし、造影剤不使用、実時間での描写、ビームの変更・収束、小型、血流速測定)、当初コスト高で日本で普及しなかったこと、研究開発と安全性の向上等の必要性指摘。
超音波診断を含む妊婦健診の導入と普及要因	鈴木	川崎医療福祉学会誌Vol.14, No.1 2004, 59-70	超音波診断を含む妊婦健診の導入と普及要因を明らかにするため、医療法、医療保険制度、金融公庫制度、母子保健法に焦点を当てて分析。その結果、超音波診断装置の導入・普及には医療産業政策が動因として挙げられ、政府の政策支援により達成したことが明らかになった。
超音波検査を用いた乳がん検診の実態	武部等	日乳癌検診学会誌4(2), 1995,105-114	乳癌検診における超音波検査により非触知乳癌の早期発見につながることから普及の必要性を主張。
超音波を用いた乳癌検診の有用性と問題点	東野等	日乳癌検診学会誌9(2), 2000,151-153	乳癌検診でのマンモグラフィ利用は50代以上で普及しつつあるがそれ以下は有用性が証明されず。超音波検査は一般に既に普及、非触知癌の発見等で有用であるが、要精査基準をどうするか等の問題もあることを指摘。
日本における内視鏡検査法の現状	有賀	第8回日本内視鏡学会誌抄録	日本の内視鏡検査の実態を調査したもの。大学→公立病院→個人病院と普及していく様子を立証。
検診における胃内視鏡検査の有用性と問題点	前田	日消集検誌第32巻4号, 1994, 44-51	間接胃X線検査と比較した胃内視鏡検査のスクリーニングとしての有用性を示すとともに、その副作用(A.G.M.L.)について言及。
無透視・無麻酔全大腸内視鏡検査法"Simple total colonoscopy"の検討	光島等	Gastroenterological Endoscopy Vol.30(2), 1988, 346-354	大腸内視鏡検査が広く一般に普及していない原因を手技の困難性、前処置・検査時の苦痛とそれを抑えるための前投薬、X線等被験者に与える侵襲の大きさとして、それを解消するための手法を提案。
顎関節内障における画像検査の診断精度	小林等	歯科放射線38(4), 1998, 231-241	顎関節内障の画像診断において、X線、CT、MRI等がどのように導入・普及してきたかを研究開発による精度向上等の観点から言及。
医療経済効果からみた、コンベックス操作式超音波気管支鏡ガイド下生検の有用性	中島等	Japan Society for Bronchology Vol.29, No.6, 2007, 337-341	コンベックス操作式超音波気管支鏡(OP-EBUS)は日本で開発され、欧米では臨床応用がなされているが日本では普及していないとし、その原因を保険診療で認められていないことで、医療経済的側面から検討。
技術の関係性の変化のメカニズム: X線CTとMRIの普及過程を事例として	大沼	組織科学Vol.43(1), 2009, 53-66	MRIとX線CTの普及過程において、当初MRIの方が優れていると考えられたものの、ユーザーによる学習等により両者を相補的に用いるルーチンが構築された。

第2章 研究の目的及び構成

2.1 研究の目的

本研究の目的は、日本でクリニカルシーケンシングが普及していない原因を解明し、政策面を中心とした適切な普及方策を提示することである。そして、そのために一般的なイノベーションの普及論の適用や過去事例の検討等により、新規臨床検査の一般的な普及要件を抽出し、それをクリニカルシーケンシングに適用していくことである。

2. 2. 研究の構成

本研究の構成は、図2-1のように3部分からなる。

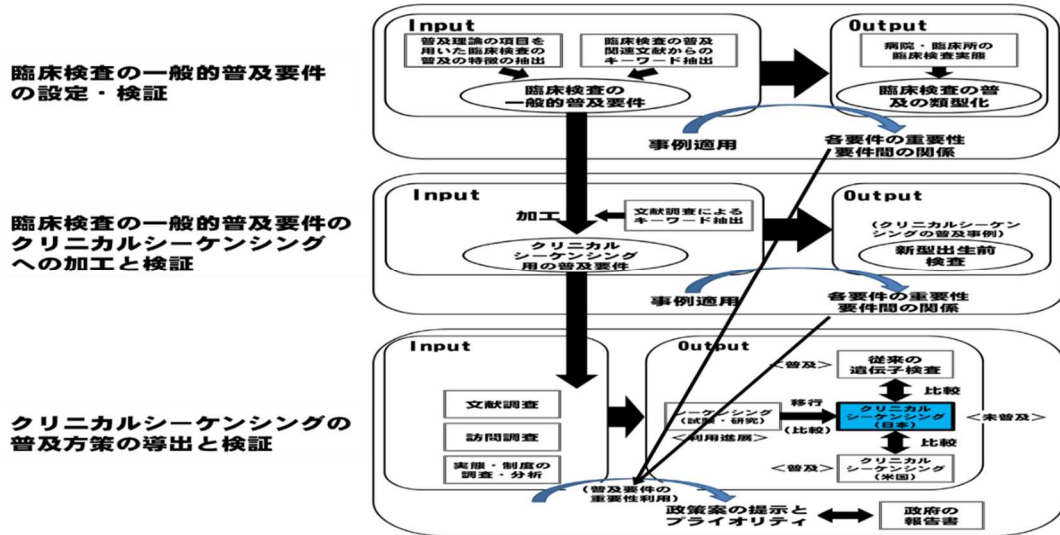


図2-1 研究全体の構成

① 臨床検査の一般的普及要件の設定と検証

臨床検査の一般的普及要件を設定するため、Rogersの理論を適用して導いた要件と、臨床検査の普及に関する文献から得られたキーワードを用いて臨床検査の一般的な普及要件を設定する。それを臨床検査により検証し、各要件の重要度や要件間の関係を調べる。なおそのための準備として、臨床検査の年次推移から、普及パターンの類型化を図る。その中でRogersの理論がどの程度適用されているか分析する。

② 臨床検査の一般的普及要件のクリニカルシーケンシングへの加工と検証

①で設定した臨床検査の一般的な普及要件を、文献調査を踏まえてクリニカルシーケンシング用に加工し、それを普及事例により検証し、各要件の重要度や要件間の関係を調べる。

③ クリニカルシーケンシングの普及方策の導出と検証

②で加工したクリニカルシーケンシング用の各普及要件について、専門家への訪問調査と文献調査を踏まえて対米国、対従来の遺伝子検査、対研究という比較分析を行う。それを通じて導出された普及を促すための要件毎の方策について、それら比較の結果や、①と②での各要件の重要度を踏まえてプライオリティ付けをする。そしてこれを既存の政府の施策と比較することにより、これら要件や普及方策との整合性について検証を行う。

第3章 臨床検査の普及モデルとクリニカルシーケンシングの位置づけ

3.1 臨床検査の普及モデル

(臨床検査における「普及」の意味)

ここでは、臨床検査が「普及する」とは何を意味するかについて整理する。佐賀によれば⁴³、新規医薬品の普及の構造は、以下の3段階で起こるとされる。

①第一段階：採用する医師の数の増大。

②第二段階：医師による、同一適応症における適用患者数の増大。

③第三段階：利用する適応症の拡大。

これを臨床検査について考えると、医薬品の普及とは異なる面がある。

まず、臨床検査の場合、特に大型の装置を導入して検査を行う場合、個々の医師レベルではなく、医療機関全体として考慮することも必要で

あり、普及は医師単位ではなく医療機関単位で考えた方がよい場合もあることである。

次に、新規医薬品と異なり、医療機関で直接検査を行わず、患者から採取、又は患者が排出した試料・検体を検査機関に送付し、その返却を受けて患者に通知するという場合（いわゆる外注）も考えられることである。前者においては検査機器を設置した機関の数を調べることで普及の目安となるが、後者の場合は自ら機器を設置しなくても検査が可能であり、むしろ全検査件数を考慮する必要も出てくる。

これらを踏まえた新規臨床検査の普及の構造を図3-1に示す。

なお、普及は医師や医療機関全体にあまねく普及させることが目標ではなく、たとえば特定の分野でしか用いられないように設定された検査であれば、その分野の医師の何割に普及したかということが目標になるし、極めて大型の装置であれば大規模病院でなければ購入できず、そうした病院の何割が採用したかということが目標になると考えられる。そのように普及対象を設定した中で行う普及策としてはマーケティング活動が中

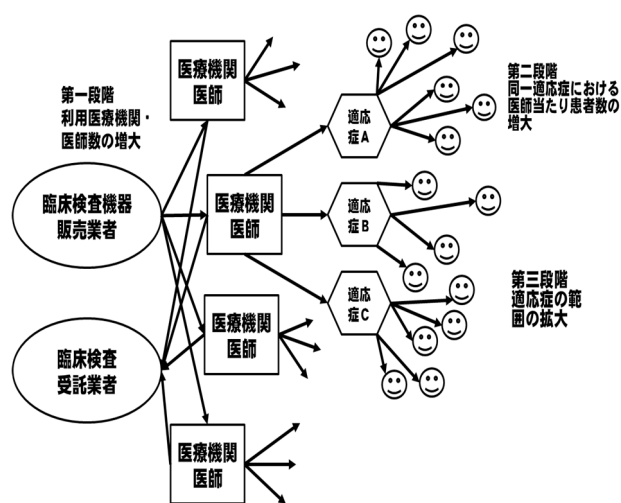


図3-1 新規臨床検査の普及の構造

心になる。

ただ、上述のように検査の適応を他の分野に拡張したり、又は機器を小型化・低価格化したり、支援するための制度を設けたりすることにより、標的となる医師や医療機関自体を拡大することも普及に大いに寄与すると考えられる。これらの措置は技術面や政策面が大いに寄与すると考えられる。

次に、かかる普及の採用者を Rogers の採用者カテゴリーに従い区分することを考える。佐賀による分類を参考に臨床検査に適用すると、以下のようになる。

- ①革新的採用者：新たな臨床検査を（場合により企業とともに）開発・改良し、検査として認められたものにしていく者。大学や基幹大病院で実施される治験を担当する者であり、狭い領域の高度の専門医。
- ②初期少数採用者：新規臨床検査の発売後、最初に、かつ本格的に使用する立場になる医師群。新規臨床検査に関する分野の専門医であり、主たる関心事は専門領域における最新医療技術の取入れである。勤務先は大病院、中小病院、又は開業医ではあるが、専門領域を中心に診療するという特色を持つ医師。
- ③前期多数採用者：初期採用者よりやや遅れ、新規臨床検査の発売後、比較的短期間で採用する医師のグループであり、多くの大病院、中小病院及び臨床所にまたがり分布している。ほとんどの医師は適応症にかかわる疾病治療についての専門医ではない。
- ④後期多数採用者：新規臨床検査の発売後、しばらく経過した後に採用する医師グループであり、大学病院、基幹大病院、中小病院、診療所の全てに分布している。一般医はもちろん、新規臨床検査のもつ医療技術とは異なる疾病領域の専門医がここに入る。
- ⑤採用遅滞者：新規臨床検査の発売後、相当時間が経過しても採用しようとならない医師グループであり、大学、基幹病院、中小病院、診療所全てに散在している。当該領域の検査については自身の持つ検査技術でほぼ満足している。

これら各採用者カテゴリーの関係の全体像を図3-2に示す。なお、佐賀は新薬の普及については、18か月後に2万人の医師に普及させることを目安とし、それぞれのカテゴリーについて、①標的医師全体の約1.5~2.5%（開発） ②標的医師全体の約15%（発売と同時に採用） ③標的医師全体の約35%（発売後3~6か月で採用） ④標的医師全体の約35%（発売後6~18か月で採用） ⑤標的医師全体の約12.5%（発売後18か

月経過しても採用せず) と設定した。

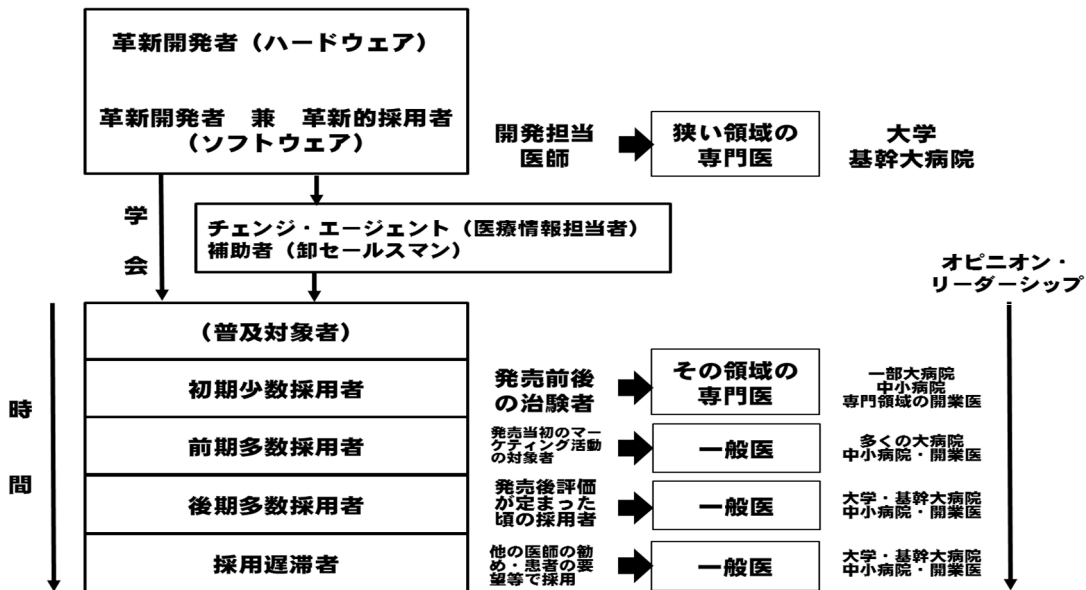


図 3-2 新規臨床検査の普及における採用者カテゴリーの構造

だが、臨床検査の場合には、特に大型の機器の購入を伴ったりする場合、また治療ではなく検査であるがゆえの緊急性・切迫性の違い等もあり、これと同様な条件をただちに設定するのは無理があると思われる。

(臨床検査の分類)

「臨床検査」の種類としてはたとえば表 3-1 のような種類がある⁴⁴⁵。

これらは大きく、生理機能検査と検体検査に大別される。生理機能検査は患者の身体そのものを調べる検査で、心電図、エコー、レントゲン、胃カメラ、脳波等が

分類	検査名
生理機能検査	機能検査
	画像診断
	電気生理学検査
	呼吸生理学検査
	内視鏡
	感覚器検査
	運動機能検査
	病理診断
	心理検査
	検体検査
血清免疫学検査	
血液ガス分析	
培養検査	
遺伝子検査	

	機関内検査	外注
大規模医療機関	○	○
小規模医療機関	X	○

該当し、医療機関が自ら医療機器を設置して検査を行うのが基本である。

一方、検体検査は患者の身体から取り出されたもの(検体)を調べる検査で、血液、

尿、便、骨髄液、生体組織、骨等の検査が該当する。検体検査は医療機関が臨床検査室を設置して自ら行う場合もあるが、小規模な医療機関では外部委託に供される場合が多い（表3-2）。

（米国と日本の違い）

米国では、個々の臨床検査については、FDAの承認を受けて体外診断用医薬品（IVD：In Vitro Diagnostics）となり、承認を受けたIVDを各機関が購入することで臨床検査に用いることが可能となっている。また、各検査機関は臨床検査室改善法（CLIA：Clinical Laboratory Improvement Amendments）という、施設の品質管理基準に沿った認証を受け、その中で各機関で開発された独自の検査技術（自家調整検査法）（LDT：Laboratory Developed Test）を用いれば、FDAによる承認がなくても同施設に限定された臨床検査を行うことが可能である。

（臨床検査の普及モデル）

医療機関での直接の実施と外注による実施の両者がある場合、普及を推進する方法のイメージが見えてくる。すなわち、機器の低価格化・小型化や検査の利便性向上、人材整備等により、大規模機関から小規模機関に、自機関での検査を拡張していく。ただそれには限界があるとも思われ、一方で、小規模医療機関を中心に外部委託を推進するという両面で行う。さらに、健康診断にも適用させることにより普及を促進するということである（図3-3）。

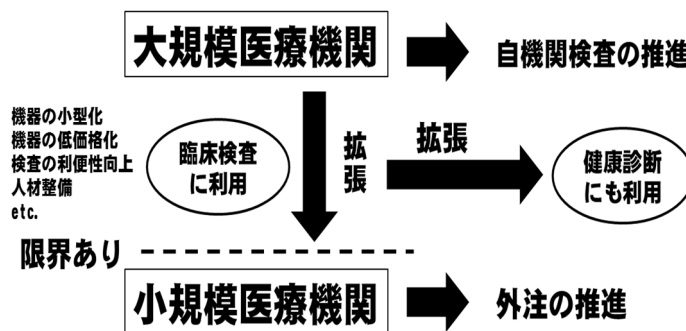


図3-3 臨床検査（外注を含むもの）の普及のイメージ

その普及要件にはどのようなものがあり、それに対しどのような方策を行うかは本研究（次章以下）で究明をしていくこととする。

3. 2 クリニカルシーケンシングの位置づけ

今回の研究対象となるクリニカルシーケンシングの場合は検体検査であるが、臨床検査室にシーケンサーを設置して医療機関が自らシーケンシングや解析を行う場合と外注される場合と両方が考えられる。また、検体検査に関しては、米国ではクリニカルシーケンシングは IVD として認可されてはいないが CLIA や LDT によりクリニカルシーケンシングによる診断を行うことは可能である（遺伝子検査標準専門家より（2014 年））。

またシーケンシング技術は医療用機器としての扱いとなっており、2013 年 11 月、FDA は Illumina 社の次世代シーケンサーMiseqDx について、ヒトゲノムのどの部位でもシーケンシングできるよう設定できるキット（ユニバーサルキット）とともに初めて認可した。これにより、新たなゲノム検査技術に同機器やキットを利用することにより、IVD 承認や CLIA 認証が容易になると考えられる。（注 1）

第 1 章で、クリニカルシーケンシングのここでの定義として、臨床研究、臨床試験及び治験を含まないこと（ただし特定のものは除く）としているが、このように認可段階でも日米の制度上の差異があるため単純に普及について判断できない部分がある。

第4章 臨床検査の一般的普及要件の抽出

4.1 背景及び目的

(普及理論の適用について)

普及理論の適用に際しては、図4-1のように順を追って行うことを考える。すなわち、一般的なイノベーションの普及の在り方を段階的に医療分野、臨床分野に適用していき、最後にクリニカルシーケンシングに適用していく。その際、特定の分野になれば、一般論だけでは説明できない部分も出てくるのが想定され、それぞれの普及を評価・判断するために一般論の部分と特殊部分とを組み合わせるものとしていくことになると思われる。

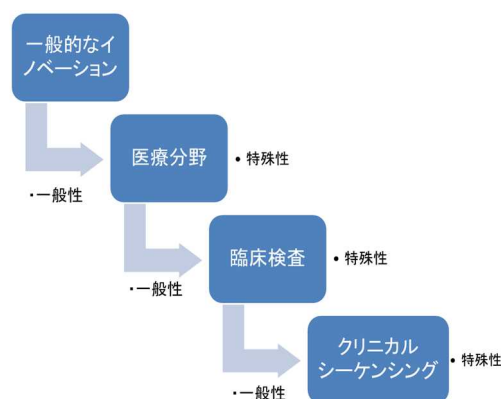


図4-1 一般的な普及理論のクリニカルシーケンシングへの適用のイメージ

Rogers は医薬品等の医療分野のイノベーションの普及についてもいくつか具体例を挙げ、その原理が適用できることに言及している。(ただし医療分野に特化して網羅的・体系的に言及してはいない。)

医療分野のイノベーションは一般の科学技術と異なり、長期間・多額の資金をかけた開発の必要性、臨床試験による効果や副作用等の確認、厳格な政府の規制、保険適用、

	治療	臨床検査
医薬品	各種処方薬	各種診断薬
医療機器	粒子線治療装置 レーザーメス 人工心臓装置 手術用ロボット 等	内視鏡、超音波診断 レントゲン CT、MRI、PET、 シーケンサー等

表4-1 医薬品・医療機器と臨床検査・治療の関係

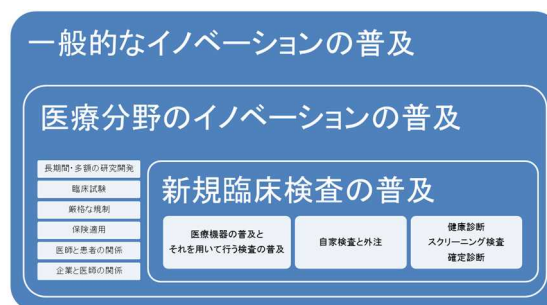


図4-2 イノベーション、医療及び臨床検査の普及の関係

医師と患者の関係、企業と医師の関係等の特徴がある。このため普及に際してもその特徴を踏まえたものであることが求められる。一方、臨床検査は、上記の医薬品の特徴に加え、医療機器の普及とそれを用いて行う検査の普及とに分けて考える必要がある(表4-1)。(このため自家検査と外注という区分もでてくる)。また健康診断やスクリーニ

ング検査、確定診断等そのシチュエーションによる普及手法の違いもある。このため、その普及方法も一般的な医療分野のイノベーションの普及方法と区別して考える必要がある（図4-2）。

4. 2 方法

全体としては、図4-3の手順に従い行う。

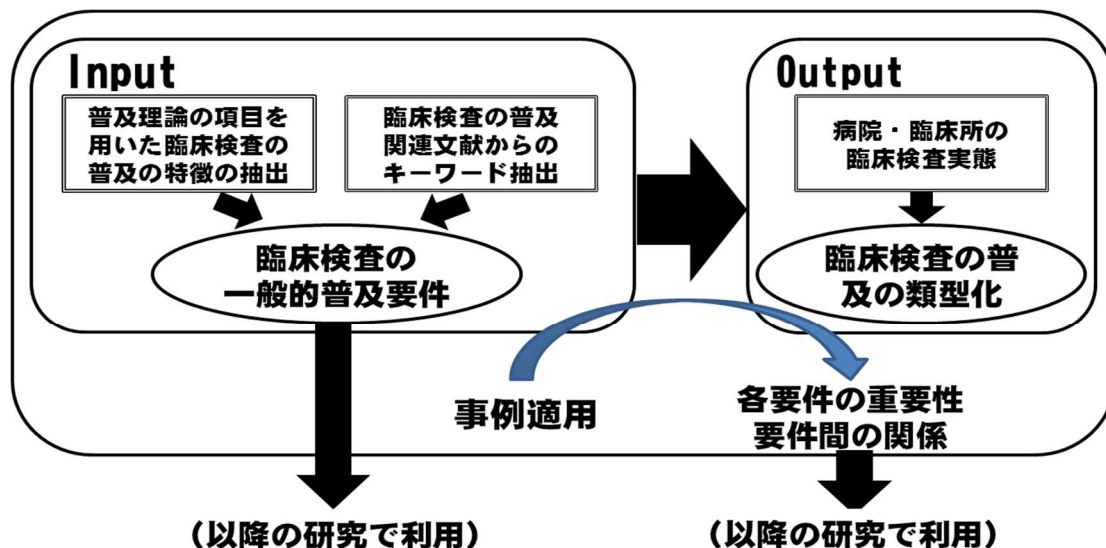


図4-3 臨床検査の一般的普及要件の設定・検証

① 普及理論の項目を用いた臨床検査の普及の特徴の抽出

一般的イノベーションの普及について示した Rogers の理論の各項目を用いて、関連する記載を踏まえ、その項目に沿って医療分野のイノベーションの普及、さらに臨床検査の普及の特徴について考察を行い、整理する。

② 臨床検査の普及関連文献からのキーワード抽出

臨床検査の普及について、1. 4. 3で収集した文献（表1-5）から、普及要件となる項目を抽出する。

③ 臨床検査の一般的普及要件の設定（二段階）

①②により抽出した特徴やキーワードを踏まえ、新規臨床検査を普及させていくための一般的な普及要件についての案を作成する。方法としては2段階で行う。まずこれらの特徴やキーワードをそのままの形で一つの図に当てはめ、一次案を作成する。それに関し、いくつかの観点から考察を行った上で、全体の平仄が取れるよう修正し、二次案とする。

④ 臨床検査の普及の類型化

検査の実施施設の実態が把握できる資料としては、厚生労働省の「医療施設（動態）調査・病院報告」⁴⁶がある。同報告では、3年に1度、主要な診療検査の実施状況を掲載している。対象とする検査は医療機器を用いて行うものに限られており、また調査対象の選定はその時々状況を反映したもので、次々と変更がなされている。一方、病床数の規模毎の検査実施数が示されている。必ずしも病床数が採用者カテゴリーと一致するわけではないが、ある程度反映しているとの前提を置いた上で、複数年にわたり調査された検査について、当該年度の病院（うち一般病院）及び診療所（全体）ⁱのうち、医療機器を設置して臨床検査を行っているものの実施率を病床数毎に求める。

なお、Rogersの理論では、

- ・革新的採用者＋初期少数採用者＝16%
- ・革新的採用者＋初期使用数採用者＋前期多数採用者＝50%

となっており、病院、診療所それぞれでこの壁（キャズム）を超えるか否かで普及の判断の目安とする。

⑤ 事例の適用による検証

（適用する事例の選定）

臨床検査作成した普及要件を、いくつかの事例を適用することにより検証してみる。事例としては、④の臨床検査の普及の類型化に応じて選定することとするが、④で挙げた検査は、基本的に医療機関内に医療機器を設置して行う検査である。このため、前述のようなクリニカルシーケングの特性も踏まえると、臨床検査全体としての一般的普及要件を検証するためには、検体を外部機関に分析してもらう、いわゆる外注に

ⁱ 医療法において「診療所」とは、医師又は歯科医師が、公衆又は特定多人数のため偉業又は歯科医業を行う場所であって、患者を入院させるための施設（＝病床）を有しないもの又は19人以下の患者を入院させるための施設を有するものをいう（第1条の5第2項）。20床以上の入院設備を備える施設は「病院」である（第1条の5第1項）。なお、本稿では参照した資料の関係から病院のうち「一般病院」（一般病床を持つ病院すなわち精神病床や感染症病床が大部分を占めない病院）に限定して分析を行っている。

よる検査を事例として追加する必要がある。

ただ、外注まで含めた検体検査が掲載されていないことである。また、厚生労働省の「社会医療診療行為別統計」には、やはり3年毎に、保険対象になっている検査について、総実施数が掲載されているが、逆に実施施設の数に掲載されておらず、普及状況が正確に把握できない。このため限定を付した上で、普及がある程度明確な検査を追加することとする。

(事例の適用・検証方法)

ある要件が妥当であるか否かを実証するための理想的な分析方法としては、ある検査技術が、対照となる既存の検査に比べ、他の要件は同等又は上回ってはいたが、一つの要件のみ劣っていたために普及しなかった事例があれば、当該要件が普及のための必要条件であることを実証できる。(この場合、二つ以上の要件が劣っていたため普及しなかった場合は、それらの要件の少なくとも一つは普及のための条件だと言える。)(表4-2)

逆に、ある要件が既存検査技術に比べ劣っていても普及したとしたら、当該要件は普及のための条件ではないといえる。

(この場合、そのような要件が複数あったとしたら、それら要件は全て普及のための条件ではないと言える。)(表4-3)

ある技術について		→	比較対象は競合する可能性のある既存技術
要件A	△		
要件B	小要件B①	×	→ 当該検査が普及していなければ、「小要件B①」が普及のための条件であることが実証できる。
	小要件B②	△	
要件C	△		
要件D	小要件D①	△	
	小要件D②	△	
要件E	小要件E①	△	
	小要件E②	△	
要件F	△		
要件G	△		
要件H	△		
要件I	△		
普及の有無		未普及	

ある技術について		→	比較対象は競合する可能性のある既存技術
要件A	△		
要件B	小要件B①	△	
	小要件B②	△	
要件C	△		
要件D	小要件D①	△	
	小要件D②	×	→ 当該検査が普及していれば、「小要件D②」が普及のための条件ではないことが実証できる。
要件E	小要件E①	△	
	小要件E②	△	
要件F	△		
要件G	△		
要件H	△		
要件I	△		
普及の有無		普及	

また、ある要件について既存検査技術に比べ優れており、他の要件がほとんど差異がなかった場合に普及したとしたら、当該要件は普及のための条件であるといえる。(この場合、二つ以上の条件が優れていた場合は、それらの要件の少なくとも一つが普及のための条件だといえる。)(表4-4)

ある技術について		→ 比較対象は競合する可能性のある既存技術
要件A	△	
要件B	小要件B①	△
	小要件B②	△
要件C	△	
要件D	小要件D①	△
	小要件D②	△
要件E	小要件E①	△
	小要件E②	△
要件F	△	
要件G	○	→ 当該検査が普及していれば、「要件G」が普及のための条件であることが実証できる。
要件H	△	
要件I	△	
普及の有無	普及	

だが、実際にはそのようにぴたりと当てはまる事例をそろえることは難しい。

このため、同じ事例について時系列的な分析が可能な場合は併せて行う。すなわち、初期にはあまり普及しなかったが、途中で当該要件が満たされたために急激に普及した検査技術があれば、当該要件が普及に不可欠であったとする。なお、時期の違いにより日本の経済力や医療に対する考え方が変化することも考慮する必要がある。(表4-5)

ある技術について		時期A	時期B	
要件A		○		
要件B	小要件B①	×	△	→ 当該検査が普及すれば、「小要件B①」が普及のための条件であることが実証できる。
	小要件B②	△		
要件C		△		
要件D	小要件D①	△		
	小要件D②	×	×	→ 当該検査が普及すれば、「小要件D②」が普及のための条件ではないことが実証できる。
要件E	小要件E①	△		
	小要件E②	△		
要件F		△		
要件G		△	○	→ 当該検査が普及すれば、「要件G」が普及のための条件であることが実証できる。
要件H		△		
要件I		△		
普及の有無	未普及	普及		

ある技術について		外国(米国)	日本	
要件A				
要件B	小要件B①	×	△	→ 当該検査が日本で普及すれば、「小要件B①」が普及のための条件であることが実証できる。
	小要件B②			
要件C				
要件D	小要件D①			
	小要件D②	×	×	→ 当該検査が日本で普及すれば、「小要件D②」が普及のための条件ではないことが実証できる。
要件E	小要件E①			
	小要件E②			
要件F				
要件G		△	○	→ 当該検査が日本で普及すれば、「要件G」が普及のための条件であることが実証できる。
要件H				
要件I				
普及の有無	未普及	普及		

また、もう一つの方法として、同じ検査技術について、日本と海外(特に米国)で

普及の状況が異なる検査にも着目する。ただし日本と比較対象とした国との経済力や医療に対する考え方（文化）の違いも考慮する必要がある。（表4-6）

そして、それを踏まえて各要件の重要性や要件間の関係等の分析を行う。これは各事例検討の項目を横並びで比較することにより、④で得られた普及パターン毎に、どの要件が必須であり、どの要件が必須でないかを判断することにより行う。

4. 3. 結果

4. 3. 1 普及理論の項目を用いた臨床検査の普及の特徴の抽出

医療分野のイノベーション、またそのうち臨床検査の普及にはいかなる要件が必要になるかを、Rogers の普及理論の項目を踏まえ、一般的なイノベーションと比較しつつ考察する。

以下、1. 4. 2. 2で示したそれぞれの要素について、普及にどのように関わるか、医療分野、さらにそのうち臨床検査にはどのような特徴があるかについて分析する。

なお、本分析に関し、それぞれの項目のうち、○は Rogers の文献⁴⁷及びそれを医薬品に適用した佐賀の文献⁴⁸中に示されている医療分野の具体例から抽出したものを、●は同理論に基づき私自身が論理的に考察することで導かれたもの、△はその両方が部分的に組み合わさっているものである。その結果を表4-7に整理して示す。

(1) イノベーション

(イノベーションの発展過程)

医療の普及に関する分析

△医療におけるイノベーション（医薬品、医療機器、医療処置等）は、他のイノベーションよりも品質管理に対する懸念が強くあり、そのため研究・開発と商用化（実利用）の間には、厳しい許認可が存在する。そのために許認可条件を見定めた上で、適正な臨床研究・臨床試験・治験等を、手順を追って行い、認可基準に合ったものとする必要がある。

○医療での開発に際しては、米国 NIH に見られるように、研究者、実務家、患者等がコンセンサスを得つつ開発を行う必要がある。これは医療分野での研究から実践への流れを制御するための重要なゲートキーピング機能となる。この開発段階において、次項のイノベーション要件を満たすような開発を目指すことが必要となる。

●現実的に医療分野での普及を考える場合、既に海外で開発されたものを輸入使用の許認可を受けて日本に導入し、使用することも考えられる。その場合、研究開発の過程を大幅に節約でき、迅速な市場化ができるが、一方で、知的財産権も伴う価格の高額化、日本独自の技術が育たない、細やかなサポート体制の不備等の問題が生じることも想定される。これら輸入の長短所についての検討が必要となる。

臨床検査の普及に関する分析

- 医療の分析にほぼ同じ。

(イノベーション要件)

5 つの各イノベーション要件について、既に国による認可が行われ、市場に出た後の医療（医薬品・医療機器等）を対象として論じる。

① 相対的優位性

医療の普及に関する考察

- 医療においては、各種又は特定の疾病への適用において、第一に、従来にない効果（有効性）を安全に発揮することが求められる。そして検査・治療時間、操作性、経済性等の観点からの優位性（以下）も求められる。

- ・検査・治療時間（効率的な患者の処理、患者の負担軽減等のため）
- ・操作性（ “ ” 機器を日々操作する医療者（技師・医師）にとっては研究中心のユーザーより重要。ただし、操作そのものを医療者が行うのではなく外注に出す場合は別。）
- ・経済性（一般診療が主体の医療施設では研究主体の医療施設よりも経済性については関心が高い。（研究主体の医療施設では大学病院・公的な医療施設が大半を占め、公的な給付金・研究費としての補助が存在するが、一般診療主体の医療施設ではそれがほとんどないため。）

○ただし予防的イノベーションの場合、相対的優位性はすぐには知覚できず、普及速度は緩慢化する。

- 医療における相対的優位性は、単に患者の福祉の観点のみではなく、患者、医療者、医療システムの全体的なバランスから決定されるものと考えられる。

- また、新技術の導入によって医療者のバランスを崩すと広まらない。医療者個人や組織の収入を増加することになれば、またそれにより、採用した医療者の位置づけが高まることになれば、広まる可能性は大きい。臨床検査においてもこれは同様であろう。

○医療技術の普及には相対的優位性だけでは駄目で、擁護者、各種報告、著名人等を通じた宣伝が必要である。

臨床検査の普及に関する分析

△特に臨床検査においては、従来はなしえなかった疾病等の高精度での診断ができることが求められる。また、検査時間、操作性、経済性等については、治療におけるより需要が大きいかもしれない。(臨床検査は一種の予防的イノベーションであり、診断においては、がんの治療のように、手法そのものが直ちに生死に関わってくるのが実感されないため。)

② 両立可能性

医療の普及に関する分析

○医療における両立可能性とは、医療者が持つ価値観、体験、ニーズ等と一致している度合いのことだが、少なくとも、医療者の現在の問題意識に適切に対応している必要がある。

○これに関しては、あらかじめ医療者に受容可能性調査を行い、それを踏まえて研究・開発を行うというのも一つの手法であろう。

臨床検査の普及に関する分析

●臨床検査においては、たとえば生命の危険があるような疾病の早期発見・スクリーニングのための検査は、早期発見が重要とする医療者の信念と両立するため、受け入れられやすいと考えられる。これは、マンモグラフィーによるスクリーニング、前立腺がん検査等に具現されている。

③ 複雑性

医療の普及に関する分析

●医療の場合も、あまり複雑になると、医療者の専門知識が欠如することで採用されない場合も出てくる。

●また、医師が患者に当該医療を行うことを考えた場合、患者にとっての複雑性も問題となる。例えば服用する医薬品を変える等だと、それを明確に指示することによって遵守されやすい。だが、予防的イノベーション、またそれほど大げさではないものの禁煙・禁酒等の予防的活動の場合、効果が十分認識されなかったり、また効果が出るまでにタイムラグがあったりすることにより、患者の抵抗や自己申告の正確さの欠如も考えられ、受け入れられない場合もある。

臨床検査の普及に関する分析

- 臨床検査の場合も、自身が当該検査を行う場合は簡単で明確な方が受け入れやすい。このため操作が簡便でかつ結果の理解もしやすい検査手法の開発等が必要になる。
- 臨床検査の場合は他者への委託も考えられるが、その場合もその結果を患者に説明するのは医師である。
- それを支援する方法としては、このため複雑な検査結果をうまく読み取り、患者に説明のできる専門家の養成も必要となる。

④ 試行可能性

医療の普及に関する分析

△医療の場合、個々の医療者は採用する可能性のある医療について、まず限定的に試すことができれば、同プロセスの採用の可否の決定を十分納得して行うことができる。Rogers は、コスト便益の試行を限定的に行う施設により、実施が可能であるという信頼を増進するとしており、その意味では、医療における試行・実証施設が普及の可能性を広げることになる。

臨床検査の普及に関する分析

- 臨床検査の場合、自分で実施するためにはそのような試行施設が存在が必要である。一方検査を委託する場合、自ら施設・設備の設置の必要はないため、その試行は比較的容易となる。

⑤ 観察可能性

医療の普及に関する分析

○医療の目的である概念が曖昧であると必要性を感じず広まらない。目的に応じた医療を開発・導入する必要あり。

- 医療の場合、新たな技術を採用した医療者に対し、その仲間が明確な情報を要請し、提供することで広まっていく。その際、影響力のある医療者が採用すればするほど、それが目に見える典型的なロールモデルとなって採用割合は増えると考えられる。また他の医療者も、新技術採用に乗り遅れることでデメリットを感じれば競って採用しようとする。

臨床検査の普及に関する分析

- 臨床検査の場合もこれと同様である。このため臨床検査施設を設置していたり、臨床検査を行っていたりする機関の情報がもれなく整備し、医療者や患者が見られるようにすることが普及のため必要である。

(2) コミュニケーションプロセス (コミュニケーション・チャンネル)

医療の普及に関する分析

- 医療においては、医療者に対する知識・情報の伝達又は医療者間での知識・情報の交換を行うコミュニケーションの手段としては、研究発表、データベース、マスメディア、講義・ワークショップへの参加等、さまざまなものがある。
- このうち、最も効果的なのは対面での情報交換であり、特にイノベーションの紹介者と受け取り側に類似性がある場合、つまり医療者同士の情報交換は効果的だとされている。このため、新たな技術の普及のためには各種コミュニケーション機会の増大が図られる必要があるが、外部からだ Workshops の開催等に限られるかもしれない。

臨床検査の普及に関する分析

- 臨床検査についても医療と同様である。

(3) 時 間

(イノベーション決定過程)

医療の普及に関する分析

- 医療におけるイノベーションの決定過程においては、①まず医療者は提案された医療の変化について知識を獲得する。②その後、医療者は当該イノベーションの採用の有無を決定するため、各種の活動に参画する（資料読み、インターネット調べ、ワークショップ参加、同分野の経験を有する個人とコミュニケーション等）。その後、それらを通じ、当該イノベーションの利点について説得される。さらにイノベーションの最終決定を行うため関係者で議論し、比較することで補強した上、採用を決定し、その後、同医療者の日常活動に組み込まれる。

○ただ、知識・説得・決定の過程は直線的でない（集団圧力等）

○患者にとっては各種の説得や体験を契機として適切な医療を求める行動が促されるようになり、そうなることに対する医療も進む。かかる機会を提供することが普

及につながる。

○この過程において、医師ネットワークが重要なコミュニケーション・チャンネルになる。知見は市場化前に必ず通過しなければならない関門であるが、それだけでは普及に十分ではない。

△なお、ユーザー（医療者等）が使用経験を増すに従い、当該医療技術を開発した企業よりも、知識・ノウハウが蓄積される場合もある。当該技術の市場化後にユーザーの行った開発によって新旧技術間の性能上の優劣が逆転し、技術的評価が変化し、それに応じて新旧技術の関係性も変化しうる。また、新・旧技術を相補的に用いるルーチンも医療者中心に構築される場合もある。こうして当該技術のさらなる開発・利用・普及につながる。）

○こうしたイノベーション決定過程は個人、又は機関内のシステムに委ねられている。

臨床検査の普及に関する分析

●このような過程は臨床検査についてもほぼ同様である。

(革新性と採用者のカテゴリー)

医療の普及に関する分析

前提にもあるが、医療分野での技術を用いる主体は医療者である。医療を受ける国民・市民ではない。（一般消費者向けに直接販売されるような検査は、この場合除外して考える。）

●採用者としての医療者はイノベーター、初期採用者、初期追随者、後期追随者、ラガードに区分することができるが、採用の判断は、医療者の属性、たとえば医療者の性、専門、卒業した医学部、卒業からの時間、実施場所、実施量、高齢患者の数等によって変わりうる。医療技術の普及過程で、採用する医療者の属性が大きく異なる場合があると、それが新旧医療技術の関係性を事後的に規定する上で重要になる。また採用する医療者の技術に対する要求は、その属性に応じて、又は学習成果に応じて経時的に変化していく。このため普及に際しては医療者の属性やその変化によるニーズを正確に見すえていく必要がある。

○医療においては通常、イノベーター（医薬品企業、臨床開発研究担当医師（大学・基幹大病院）、初期採用者（発売前後の治験者（一部の大病院、中小病院、専門領域の開業医）、初期追随者（多くの大病院、中小病院、開業医）、後期追随者（大学、

基幹大病院、中小病院、開業医)、ラガード(大学、基幹大病院、中小病院、開業医)となる。

△初期採用者となる医療者は、新たな技術の情報・知識獲得を目的としてコミュニケーション行動に取り組み、それを踏まえて新たな医療技術を採用する。採用後は独自の評価軸を見出し、それに基づく評価を下す。一方初期追随者や後期追随者は、初期採用者による医療技術の評価を参照し、その評価を受け入れる。また、自らが新規技術の特性を学習する過程で、初期採用者とは異なる性能評価軸を見出し、双方の技術に対して独自の評価を下すこともある。初期追随者・後期追随者の数は初期採用者の数よりはるかに多く、その過程も重要である。このため初期採用者に対する働きかけは重要になる。

○新たな医療の利用に際し、それを必要とする者と、実際に利用する者が知識や裕福さにより異なる場合あり。

臨床検査の普及に関する分析

●これらの分類は臨床検査についてもほぼ同様だと考えられる。

(イノベーション普及速度)

医療の普及に関する分析

●医療においては、新たな医療技術の医療者によって採用される速さすなわち普及速度は、従来の技術に対する相対的優位性や、医療者の価値観等との両立可能性等があれば速まるものと考えられる。

○オピニオン・リーダー(医師・患者)に優先して採用させることにより、他の者も採用への意欲が促される。

○医薬品の普及は通常、①採用医師数の増大 ②同一適応症における医師当たり使用患者数の増大 ③適応症の範囲内で医師の使用疾患の拡大 の順で進んでいく。このため普及において、全てを一度にしようとしたりプロモーションの組立てが悪いと失敗する。

臨床検査の普及に関する分析

△臨床検査においてもほぼ同様だと考えられる。ただし、検査のような予防的イノベーションの場合、その普及は緩慢になる。

△一度に多様な目的を満たす臨床検査を目指すとは失敗する。まず目的を絞って確実な

検査を行う必要がある。

(4) 社会システム

医療の普及に関する分析

- 医療分野の、特に組織体における社会システムとしては、一般的に階層構造をとり、個々の職種（医師・看護師・技師）について分離した組織構造となっている。また、しばしば官僚的であり、急激な変化が妨げられるような構造にもなっている。
 - そのような中で新たな医療技術の普及を行う場合、情報・知識伝達のためのコミュニケーションが介在する。たとえば当該技術を採用した医療者からまだ採用していない医療者に、当該技術に関する学習の成果やその特性が伝達され、それによって知識共有がなされ、当該技術の普及が促される。
 - また、医療者に対しては、通常、製品開発企業から製品採用に対する働きかけが行われる。とりわけ後期採用者である一般診療中心の医療者は、製品開発企業から製品についての知識や診療のルーチンを学習する。一方、それだけでなく、医療者からの企業への影響もある。製品開発企業は医学者や医学会での製品利用の評価を参照し、それを製品開発や販売促進に利用するといったことである。このように医療者と製品開発企業の間には相互作用がある。
 - なお、このような医療の社会システム中でイノベーションに容易に対応するためには、組織としては創造性やイノベーションを受容できる文化をもち、フラットな階層構造をとるとともに、効果的な変化にコミットできるリーダーシップがあることが望まれるだろう。
 - また、それをうまく機能させるためには、エビデンスベースで、新たな技術への変更による活動頻度、成果、医療者へのフィードバック等を適性にモニターし、その成果を具体的に示していくことだろう。また、新旧技術の関係性が明確になるまでは、技術や事業化に関し、多様性や柔軟性を確保しておくことも必要かもしれない。
- △そのためには第3者機関としてのチェンジ・エージェントによる働きかけも必要だろう。たとえば国が医療における予防の必要性を認識し、保険償還や補助金、プロジェクト等により採用のためのインセンティブ作りを行うことも必要である。

臨床検査の普及に関する分析

- 臨床検査においてもほぼ同様だと考えられる。

普及の要素	項目	小項目	医療一般のイノベーション普及の要件案	うち特に臨床検査の特徴
イノベーション	イノベーションの発展過程	ニーズ・課題の認識 研究(基礎研究と応用研究) 開発 商業化 普及と採用 帰結	△他分野よりも品質管理への懸念強く、厳しい許認可条件に対応し、臨床研究・試験等を手順を追って行う必要あり。 ○研究者、患者等がコンセンサスを得つつ行うゲートキーピング機能が必要。 ●海外製品の輸入使用は区別して検討必要。	●医療にほぼ同じ
	イノベーション要件	相対的優位性	●効果、安全性、検査・治療時間、操作性、経済性等からの優位性が要請。 ○予防的イノベーションでは相対的優位性の認識困難から普及速度は緩慢化。 ●患者・医療者・医療システムの全体的バランス、医療者間のバランス必要。 ○相対優位だけではなく、各種宣伝等が必要。	●従来はなしえなかった疾病等の高精度の診断。 ●検査時間・操作性・経済性等の比重大。
		両立可能性	○医療者が持つ価値観、体験、ニーズ等と合致し、医療者の現在の問題意識に適切に対応する必要あり。 ○医療者への需要可能性調査の実施が有効。	○生命の危険があるような疾病の早期発見・スクリーニングは問題意識に合致。
		複雑性	●複雑になりすぎると医療者が対応できない場合発生。 ●患者にとって複雑になると対応できない場合発生。	●操作が簡便・結果の理解しやすい検査手法必要。 ●委託により医師の負担軽減ありえる。 ●検査結果を患者に説明できる専門家の養成必要。
		試用可能性	△試行・実証施設が必要。	●委託の場合は不要。
		観察可能性	○医療目的が曖昧だと普及しない。 ●新技術を採用する医療機関・医療者の情報を提供していくことが必要。	●臨床検査実施機関・医師の情報が医療者や患者に見える必要。
コミュニケーションプロセス	マスメディア・チャンネル・対人チャンネル・双方向チャンネル		●研究発表、データベース、マスメディア、WS参加等。 ●医療者同士の情報交換は効果的。	●医療と同様。
時間	イノベーション決定過程	知識 説得 決定 導入 確認	●医療における知識、説得、決定、導入、確認の過程あり。 ○医療の導入における知識・説得・決定は直線的でない。 ○患者への説得等により適切な医療を求める行動が促進。 ○医師ネットワークが重要なコミュニケーション・チャンネル。 △市場化後ユーザーの使用経験増大による改良等。 ○イノベーション決定過程は個人や機関内システムに依存。	●医療と同様。
	革新性と採用者カテゴリー	イノベーター 初期採用者 初期追随者 後期追随者 ラガード	●採用者である医療者の属性により、また時間とともに技術に対する要求が変わるため、ニーズを見極める必要あり。 △初期追随者・後期追随者は初期採用者の評価を参照すること多く、初期採用者への説得が重要になる。 ○医療を必要とする者と実際に利用する者の乖離あり。	●医療と同様。
	イノベーション普及速度	イノベーションの性質 社会システムの性質	●いい両技術の普及速度は相対的優位性や医療者の価値観等との両立可能性により定まる。 ○オピニオン・リーダーへの優先採用による普及促進。	●予防的イノベーションの場合速度緩慢化。
社会システム	コミュニケーション構造とシステム効果		●階層構造をとり、また職種について分離した構造。 ●普及には情報・知識伝達のための医療者間のコミュニケーションが存在。 ●医療者に対する企業からの働きかけあり。 ●組織内文化やフラットな階層構造、リーダーシップの存在等が望ましい。 ●組織内での技術等の多様性・柔軟性の確保必要。	●医療と同様。
	オピニオン・リーダーシップとコミュニケーション・ネットワーク		●普及には情報・知識伝達のための医療者間のコミュニケーションが存在。 ●医療者に対する企業からの働きかけあり。 ●組織内文化やフラットな階層構造、リーダーシップの存在等が望ましい。 ●組織内での技術等の多様性・柔軟性の確保必要。	
	チェンジ・エージェント		△チェンジ・エージェントの働きかけ必要。	

4. 3. 2 臨床検査の普及関連文献からの普及キーワードの抽出

臨床検査の一般的普及要件の設定に資するため、1. 4. 3で抽出した臨床検査の普及に関する文献を分析し、普及にとってキーワードとなるもの（既に普及している検査や失敗に終わった臨床検査について、普及の際に障害となっていたもの）を抽出した。結果を表4-8に示す。

表題	著者	掲載誌	内容	普及のキーワード
超音波診断の現状と問題点	飯沼	計測と制御No.16, 1977, 901-907	超音波診断のX線装置と比較した優位点(障害なし、造影剤不使用、実時間で描写、ビームの変更・収束、小型、血流速度測定)、当初コスト高で日本で普及しなかったこと、研究開発と安全性の向上等の必要性指摘。	リアルタイム、小型、安全性、多目的、コスト(失敗例)
超音波診断を含む妊婦健診の導入と普及要因	鈴井	川崎医療福祉学会誌Vol.14, No.1 2004, 59-70	超音波診断を含む妊婦健診の導入と普及要因を明らかにするため、医療法、医療保険制度、金融公庫制度、母子保健法に焦点を当てて分析。その結果、超音波診断装置の導入・普及には医療産業政策が動因として挙げられ、政府の政策支援により達成したことが明らかになった。	制度面の措置
超音波検査を用いた乳がん検診の実際	武部等	日乳癌検診学会誌4(2), 1995,105-114	乳癌検診における超音波検査により非触知乳癌の早期発見につながることから普及の必要性を主張。	診断精度・早期発見
超音波を用いた乳癌検診の有用性と問題点	東野等	日乳癌検診学会誌9(2), 2000,151-153	乳癌検診でのマンモグラフィ利用は50代以上で普及しつつあるがそれ以下は有用性が証明されず。超音波検査は一般に既に普及、非触知癌の発見等で有用であるが、要精査基準をどうするか等の問題もあることを指摘。	他とのすみ分け 診断精度・早期発見 検査基準
日本における内視鏡検査法の現状	有賀	第8回日本内視鏡学会誌抄録	日本の内視鏡検査の実態を調査したもの。大学一立病院→個人病院と普及していく様子を立証。	普及過程
検診における胃内視鏡検査の有用性と問題点	前田	日消集検誌第32巻4号, 1994, 44-51	間接胃X線検査と比較した胃内視鏡検査のスクリーニングとしての有用性を示すとともに、その副作用 (A.G.M.L.) について言及。	スクリーニング 副作用
無透視・無麻酔全大腸内視鏡検査法 "Simple total colonoscopy" の検討	光島等	Gastroenterological Endoscopy Vol.30(2), 1988, 346-354	大腸内視鏡検査が広く一般に普及していない原因を手技の困難性、前処置・検査時の苦痛とそれを抑えるための前投薬、X線等被験者に与える侵襲の大きさとして、それを解消するための手法を提案。	使いやすさ 検査時の苦痛 侵襲性・安全性
顎関節内障における画像検査の診断精度	小林等	歯科放射線38(4), 1998, 231-241	顎関節内障の画像診断において、X線、CT、MRI等がどのように導入・普及してきたかを研究開発による精度向上等の観点から言及。	研究開発
医療経済効果からみた、コンベックス操作式超音波気管支鏡ガイド下生検の有用性	中島等	Japan Society for Bronchology Vol.29, No.6, 2007, 337-341	コンベックス操作式超音波気管支鏡 (CP-EBUS) は日本で開発され、欧米では臨床応用がなされているが日本では普及していないとし、その原因を保険診療で認められていないことで、医療経済的側面から検討。	保険診療 医療経済
技術の関係性の変化のメカニズム: X線CTとMRIの普及過程を事例として	大沼	組織科学Vol.43(1), 2009, 53-66	MRIとX線CTの普及過程において、当初MRIの方が優れていると考えられたものの、ユーザーによる学習等により両者を相補的に用いるルーチンが構築された。	ユーザーによる学習 すみ分け

4. 3. 3 臨床検査の普及要件の設定

4. 3. 1 及び 4. 3. 2 に基づき、臨床検査に必要な要件を整理する。

必要な要件を、表 5-1 の普及の項目（○で表示）及び特徴（□で表示）、また表 5-

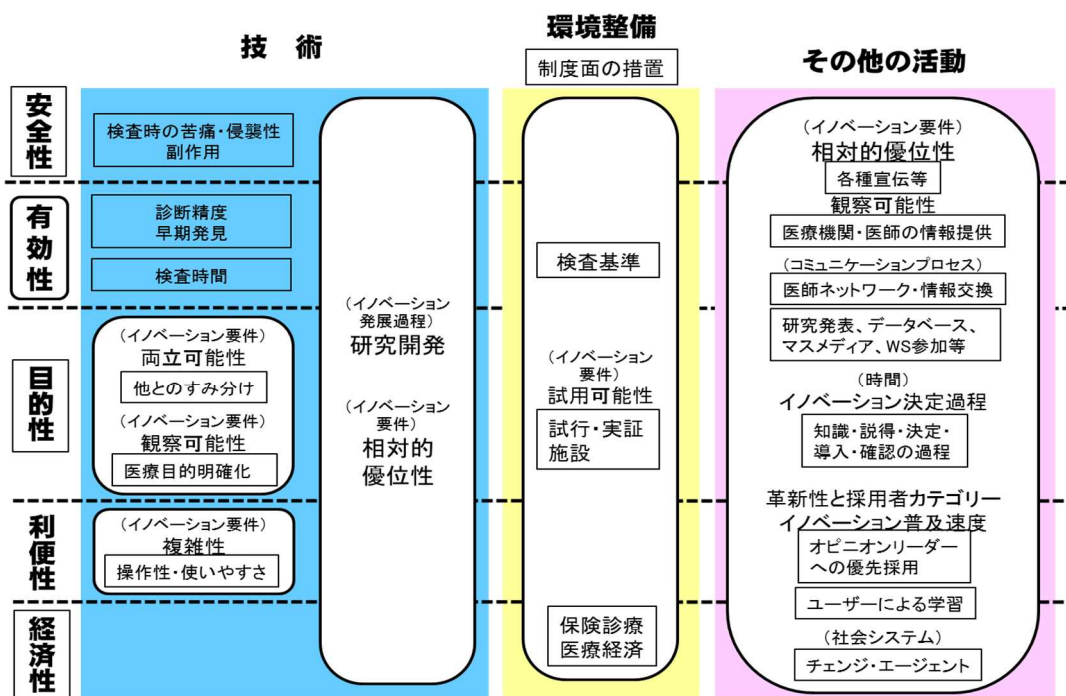


図 4-4 臨床検査の一般的な普及要件（一次案）

2 の普及キーワード（□で表示）から、同様な属性を有するものを整理した一次案を図 4-4 に示す。この段階ではまだ網羅的・体系的ではないが、整理の根拠を次に示す。

まず普及を促進するための枠組みとなるべき、5 つの視点を抽出した。それは「安全性」、「有効性」、「目的性」、「利便性」及び「経済性」である。

このうち、医薬品や医療機器の認可には一般的に「安全性」と「有効性」の二つの観点が必須となる。

臨床検査の普及においても、それらは当然必要な視点となる。認可基準をさらに上回って安全性や有効性が向上すればするほど、より医薬品としての価値は高まる。臨床検査もそれと同様であろう。

また普及に際し、「目的性」は 1 つの視点になってくると考えられる。検査目的が明確で、これまでなかった目的での検査が行えたり、既存のものがある場合にはそれとのすみ分けが明確化できたりすることが必要であろう。

また、「利便性」も同様に視点の 1 つになると考えられる。医療機関や医師が新たな

臨床検査を用いようとする際、いかにそれが優れたものであっても、操作が難しすぎて使いこなせなかったり、大きすぎて設置場所がなかったり、使いこなせる人材がいなかったりすると、導入することは困難になる。

さらに、「経済性」の視点がある。たとえば後発医薬品が新薬に比べ、単純に低価格であるゆえによく利用されること等に具現化されている。

この5つの視点について、実際に普及を促進していくためにはどのような方策によるか。このための整理として、方策を実施する関係機関・関係者の役割に応じて、「技術」、「環境整備」、「その他の活動」の3つの観点に分類することを考えた。このうち、技術面は、主に研究・開発・製造機関が担うべきもの、環境整備は、主に行政や学会等が担うべきもの、またその他の活動は、主に販売業者・検査業者・医療機関等が担うべきものという整理を行った。

まず「技術面」は主として研究開発によりなされる、検査そのものの特性に関わるものである。これにより安全性、有効性、目的性、利便性、経済性の5つの視点はそれぞれ大きな影響を受ける。また、それぞれの特性と普及との関係は絶対的なものではなく、既存技術と比較した場合の相対的優位性に置かれるとみる。あまり優れていない技術であっても、ニーズが大きく、他によい技術がない場合は普及するし、また逆に、いかに優れた技術であっても、既に同様又はより優れた技術が普及していた場合は普及しない。

次に「環境整備面」については、技術面を後押しし、補完するために行われる公的性格の強い施策であり、制度面、人材面、資金供給面等が挙げられる。技術面が十分優れているとしても普及が進まない場合は、その他の活動とともにこの環境整備が鍵になると考えられる。

なお、「その他の活動」は、販売や実施に関わる者の自主努力に負うところが大きい。

以下、それぞれについての考察を行い、臨床試験の一般的普及条件（一次案）をより網羅的・体系的にする試みを行う。結果として網羅的になった要素全てが臨床検査の普及にとって必須かどうかは分からないが、要素として漏れなくあげて体系化することを目的とする。

(1) 技術

- ・安全性としては、副作用が少なく、苦痛が少なく、侵襲性がない等の安全性の向上に資する技術開発が挙げられる。
- ・有効性としては、診断の正確性（これは特異性（選択性）、正確さ（真度）、精度、

検出の限界・範囲・直線性、頑健性（堅牢性）等の要素からなる⁴⁹）の向上、リアルタイム検査等迅速性の向上等が挙げられる。

- ・目的性としては、目的上、従来技術とのすみ分けが明確にできることが挙げられる。その検査結果が生命に関わってくるものであればあるほど、より検査の重要性が増すと考えられる。また治療法の存在の有無も関係してくると考えられる。
- ・利便性としては、検査機器を小型化して設置しやすくしたり、ユーザーフレンドリーで医療関係者が用いやすくするための技術開発が考えられる。
- ・経済性としては、技術の進展による低価格の機器の提供や1回あたりの検査料の低減化が挙げられる。

（2）環境整備

- ・安全性、有効性目的性、利便性の全てに関係するものとしては、安全、正確、迅速、容易に検査を行うため、検査手順の標準化や、それを支援するため、検査の判断症例等を集めたデータの整備等、基準の整備が必要となる。さらに、それがある程度強制力を持った制度として位置付けられていれば普及は進むと考えられる。
- ・また、実際に検査の安全性、有効性、迅速性等を検証する施設により、きちんとした検証試験が行われるということが挙げられる。そのような試験を行う、先駆け又は中核となるべき試行・実行施設（イノベーターに相当）を整備することが考えられる。
- ・また、先の検査を十分行える能力を持った人材の整備（医師・技師等の専門家育成）とその育成施設の整備が考えられる。
- ・特に公的なものではないが、利便性の面では、先の使いやすい技術等の開発と合わせ、またはそれがなくても、外注システムがあればその代行になり得る。これにより、制度面、施設面、人材面の直接的な施策をある程度補完・代替できるものと考えられる。
- ・経済性としては、保険償還や補助金等の支援によるコスト低減化等が挙げられる。

（3）その他の活動

- ・その他の活動は、安全性・有効性・目的性・利便性・経済性のいずれかに明確には分類できないものが多く、それら全てを含めて普及促進のための活動となる。業者側としては、初期採用者の説得、WS開催、メディア利用等の宣伝・働きかけ等が、のた検査を行う医療機関・医師としては、積極的に情報を公開する等で国民・患者

のこの分野への関心を持たせることで普及が進むと考えられる。

上記（１）～（３）の考察に基づき、新規臨床検査の一般的な普及要件（二次案）として整理したのが図４－５である。これをいくつかの、既に普及又は普及しなかった臨

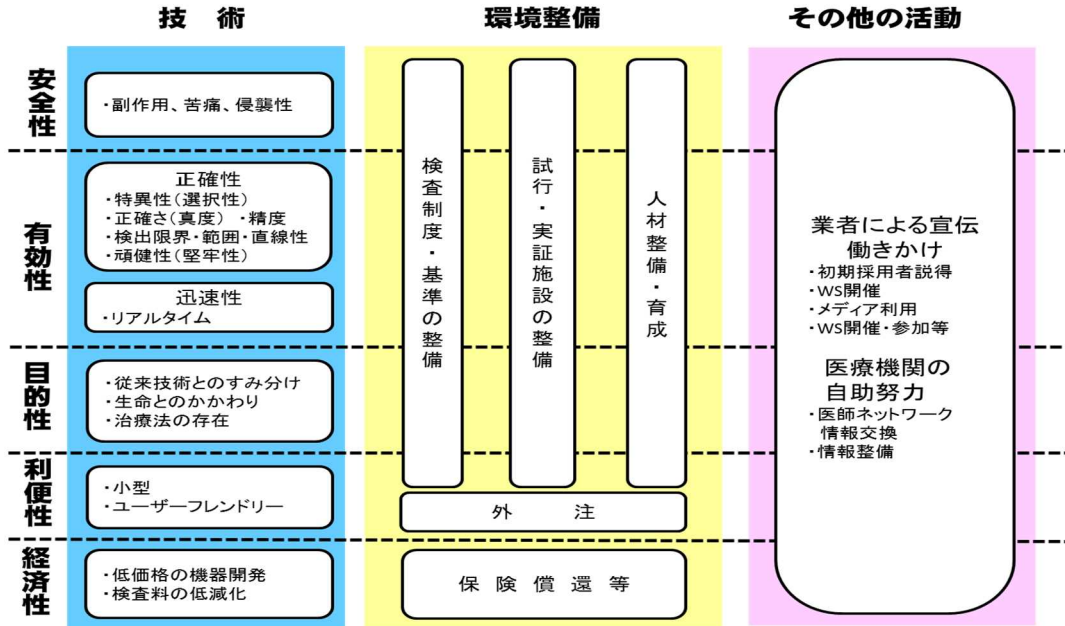


図 4-5 臨床検査の一般的な普及要件（二次案）

床検査で実証し、必要に応じて修正していく必要がある。特に医療は医療関係者と患者の相互の信頼関係の下で行われるセンシティブな行為であり、各医療技術の採用の判断は医師がするが、患者は当該医療を選択する権利を有しており、必要なら他の医療機関を選択することもできる。このため普及においては医療機関や医師の側と、国民や患者の側と、両面から要件の妥当性を検証していく必要があると考えられる。

4. 3. 4 臨床検査の普及の類型化

(検査機器設置・実施率毎の分類)

表4-9は、4. 2④で示された方法に従い、厚生労働省の調査で複数年次にわたり調査されている医療機器による検査について、年度毎の設置・検査実施率を算出したものである。(なお、内視鏡検査はさまざまな分類がなされていたため胃(上部消化管)に分析を絞った。)

検査機器	1966	1969	1972	1975	1978	1981	1984	1987	1990	1993	1996	1999	2002	2005	2008	2011	2014
診断用X線装置	0.94807	0.95483			0.97236	0.98629											
X線テレビジョン	0.03564		0.398042	0.59378													
全身用CT						0.07898	0.169882	0.343582	0.54419	0.648652	0.71856	0.76575	0.800025		0.86738	0.8483	0.86413
頭部CT						0.10836	0.133176	0.09944	0.0553								
スライスCT														0.468436			
(画)血管(連続)造影装置						0.16273	0.208118	0.236256	0.26882	0.286906	0.30709	0.31039	0.244948	0.235915	0.23801	0.22941	0.22919
MRI								0.013259	0.0805	0.167619	0.25543	0.31489	0.373337	0.412223	0.4602	0.466791	0.53784
PET(PETCT含む)													0.005175	0.010438	0.03487	0.037859	0.04498
超音波診断装置	0.1532				0.57047	0.671529	0.806149	0.85854									
マンモグラフィ															0.32759	0.329437	0.33827
脳波計	0.18642	0.355993			0.55011	0.55002	0.578882	0.565093	0.57129								
眼底カメラ	0.3372	0.493143	0.534838	0.553559	0.57164												
心電計		0.921586			0.96491												
長時間心電図分析装置					0.32142			0.284718	0.39962	0.429045							
胃内視鏡		0.551729	0.595431	0.626676	0.63317	0.65948	0.704706	0.73437	0.76149	0.78862	0.80133	0.80795	0.734105	0.743209	0.70508	0.680393	0.67466
心臓血管造影装置		0.08642	0.099654		0.09502												
胸部造影装置(シネグラム)					0.10249	0.114588	0.119899	0.12303	0.121915	0.12303	0.12564	0.14034	0.142857	0.153336	0.151169	0.15311	
自動(生)化学分析装置			0.110543	0.162681		0.21256	0.284471	0.326209	0.39618	0.42436							
血液ガス測定装置					0.30219			0.414447	0.49389	0.558972							
骨塩量測定装置										0.049817	0.28951	0.38129	0.543987		0.61291	0.611318	0.655
病院数	7308	7819	8143	8294	8580	9224	9574	9841	10096	9844	9490	9286	9187	9026	8794	8605	8493
一般病院数	6201	6708	7047	7235	7524	8167	8500	8749	9006	8752	8421	8222	8116	7952	7714	7528	7426

診断用X線装置	0.63354	0.638035	0.677171	0.651824	0.68291	0.66284	0.641449	0.620606	0.6446	0.634272	0.61944	0.59058	0.468113	0.467201			
全身用CT						0.0003	0.001971	0.00745	0.015227	0.02391	0.03056	0.040846	0.045401	0.04932	0.050519	0.05335	
頭部CT						0.00123	0.002936	0.002894	0.00385	0.004172	0.00405	0.00569	0.00846	0.012746	0.01551	0.017037	0.01911
(画)血管(連続)造影装置													0.00139	0.001507	0.00116		
MRI検査													0.009376	0.012746	0.01551	0.017037	0.01911
PET検査													0.000575	0.00075	0.000854	0.00087	
超音波診断装置	0.0081				0.09687	0.188224	0.263136	0.31966	0.361366	0.38945	0.39261	0.309801	0.310944				
マンモグラフィ															0.01125	0.012487	0.01309
脳波計	0.00499	0.013044			0.03627	0.03816	0.038694	0.038252	0.03483								
眼底カメラ	0.05729	0.105102	0.123293	0.133627	0.13767				0.14873	0.148643							
心電計		0.557617			0.65681	0.66087	0.682322	0.67919	0.6917	0.678478							
胃内視鏡		0.056731	0.073727	0.083438	0.08272	0.09208	0.107759	0.12034	0.13934	0.160755	0.17933	0.18824	0.165157	0.168893	0.16686	0.162808	0.16463
胸部造影装置(シネグラム)															0.00023	0.000271	0.00028
自動(生)化学分析装置						0.02042											
骨塩量測定装置										0.002865	0.04935	0.06701	0.163005	0.169321	0.19422	0.191096	0.21821
診療所総数	65679	68305	70734	73144	75479	77909	78332	79134	80852	84128	87909	91500	94819	97442	99083	99547	100461

以下、

- ①臨床所で50%以上実施されている検査
 - ②臨床所で15%以上実施されている検査
 - ③病院(一般病院。以下同じ。)で50%以上実施されている検査
 - ④病院で15%以上実施されている検査
- のそれぞれについて抽出する。

① 臨床所で50%以上実施されている臨床検査

臨床所での機器設置・実施率が50%以上になったものは、「診断用X線装置」と「心電計」による検査である。両者は最も実施率が多い時で診断用X線装置(68%)、心

電計（69%）になっている。病院まで含めると、ほぼ後期多数採用者にも普及していると考えられる。なお、両検査は集団検診にも利用されている。

② 臨床所で 15%以上実施されている臨床検査

①で挙げた検査を除き、診療所での機器設置・実施率が 15%以上になったものは、「胃内視鏡」、「超音波診断装置」、及び「骨塩量測定装置」による検査である。それぞれ最も多い時で胃内視鏡（18%）、超音波診断装置（39%）、骨塩定量装置（22%）になっている。病院まで含めると、前期多数採用者に相当程度普及していると考えられる。

③ 病院で 50%以上実施されている臨床検査

①及び②で挙げた検査を除き、病院での機器設置・実施率が 50%以上になったものは、「X 線 CT（全身）」（最高時 80%）、「MRI」（53%）、「脳波計」（57%）、「眼底カメラ」（57%）、「血液ガス測定装置」（56%）による検査である。これらは病院という範囲内で後期多数採用者に普及しつつあると考えられる。

④ 病院で 15%以上実施されている臨床検査

①～③で挙げた検査を除き、病院での機器設置・実施率が 15%以上になったものは、「（脳）血管（連続）撮影装置」（31%）、「マンモグラフィー」（34%）、「自動（生）化学分析装置」（42%）による検査である

（病床数を含めた分析）

表 4－10 に、表 4－9 の医療検査による検査の推移を病床数毎に分類した表を示す。

これによると、当然ながら各医療機器による機器の設置・実施率は大規模すなわち病床数の多い医療機関の方が多い。しかし、その設置・実施率の推移を見ると、検査の種類により違いが見られる。

医療機関を病床数毎に見て、設置・実施率 50%を 1 つの目安とした場合、（脳）血管（連続）撮影装置や RI 診断装置（シンチグラム）による検査では 300 床以上では普及が進むが、300 床未満では長期にわたり設置・実施があまり見られない（むしろ減少している）。これに対し、X 線 CT（全身用）や MRI は病床数の少ない病院にも徐々に浸透しているが、診療所（病床数 20 床未満）にはほとんど普及していない。さらに、自動（生）化学分析装置や血液ガス測定装置による検査については、50 床以上か以下かで普及に大きな差が見られる。すなわち各医療機器において、普及の限界範囲が異なるよ

うに見える。

これは、検査の需要や費用等とも関係していると思われるが、普及に長期間かかって
も徐々に浸透していることから、MRI 等では使いにくかった装置が改良され、小規模医
療機関でも使いやすくなったことも可能性して想定され、後述する。

また、(生) 化学分析や血液ガス測定は検体検査に属するが、検査は各医療機関の臨床
検査室において行われている可能性もあり、そのための特別な施設や検査人員が必要に
なることが想定される。

すなわち、大型医療機器ならば 300 床以上での普及を、機器の利便化・小型化等で普
及を広げるなら一般病院での普及を（さらに臨床所での普及もあり得るかもしれない）、
検体検査であれば臨床検査室を設置した 50 床以上の病院を普及の到達点として目安に
してもよいかもしれない。ただ、そうして到達した個々の普及目標は一括りに考えるわ
けにはいかず、今回の分析では分けて考えることとする。

なお、普及に要する時間は、佐賀の示したように発売後 18 か月を目安とすると、(調
査が 3 年ごとであることも考慮すると) 実施率がそのように急激に増加した検査はほと
んどない。これは処方比較的容易で、直接治療に用いられる医薬品と、設置場所、設
置費用、また取扱いにそれなりの技術が必要で、さらに治療と違い、患者の生命に直接
的な影響がない（ただし検査による治療方針の判断は重要であるが）ことも背景にある
かもしれない。

こうしたことから、「普及」は、検査毎に、何を最終的な到達点にするかは異なるもの
と考えられる。

4. 3. 5 事例の適用による検証

4. 3. 5. 1 適用する事例の選定

4. 3. 4に基づき、臨床検査の一般的普及要件に適用し、検証を行う検査を選定する。

考え方として、(検査機器設置・実施率毎の分類)の①～④の分類に含まれる各検査のうち、表3-1の分類での各検査に該当するものができるだけ広く含まれるよう設定する。(ただし①から④に従って「普及」という観点からのプライオリティは低下することも考慮。)

また、今回の病院・診療所の調査は、医療機関が自ら検査機器を設置して実施している検査に限定されているため、別途、検体検査(のうち外部に委託しているもの)についても事例として追加する必要があると考えられる。

こうした点を考慮しつつ、以下のように選定した。

A. 臨床所で50%以上実施されている臨床検査

診断用X線装置による検査と心電計による検査を分析対象とする。

B. 臨床所で15%以上実施されている臨床検査(Aを除く)

胃の内視鏡検査、超音波検査、骨塩量測定検査を分析対象とする。

C. 病院で50%以上実施されている検査(AとBを除く)

X線CT、MRI、PET(比較対象となる)、血液ガス測定による検査を分析対象とする。(最初の3検査は、いずれも断層撮影による画像診断機器であるため、比較対照しつつ分析を行うことが可能である。また血液ガス測定検査は、検体検査に属する検査のうち、唯一病院で50%以上実施されているものである(ただし機関内に検査機器を用いて実施)。)

D. 外注による検査

普及が明らかである検体検査、すなわち血液、尿、便の検査(のうち集団検診等にも用いられているもの)、また、実際に普及状況が把握できたもの(麻疹の検査である

分類	検査名	今回分析対象にしたもの	
		医療機関で実施	外部委託(外注)
生理機能検査	機能検査		
	画像診断	X線、超音波診断装置 骨塩定量装置 CT、MRI、PET	
	電気生理学検査	心電計	
	呼吸生理学検査		
	内視鏡	胃内視鏡	
	感覚器検査		
	運動機能検査		
	病理診断		
	心理検査		
検体検査	生化学検査		血液検査
	血清免疫学検査		尿・便検査
	血液ガス分析	血液ガス測定装置	麻疹検査
	培養検査		
	遺伝子検査	クリニカルシーケンシングとの比較により分析	

PT-PCR 検査) について、対象とすることとする。

これにより、表 4-11 に示すように、数種の検査を適用対象とすることができた。
(なお、病院で 15%以上実施されている検査については、今回の分析では対象としない。
病院での 15%以上実施が普及と言えるかについて疑問の点もあり、これを追加することにより解析が複雑になることを避けた。)

4. 3. 5. 2 臨床所で 50%以上実施されている検査

表 4-9 に示した検査のうち、診断用 X 線検査装置 (X 線テレビジョンを含む) と心電計の両検査は、実施率は 70% を超え、普及していることは明確であり、集団検診等の健康診断にも用いられている。いずれも普及時期は相当古いため、詳細に調べることができないが、製品の実用化時期から考えると普及はそれほど急速には進まなかったものと推定される。ただ、いずれもそれ以前には同様な目的で行える検査機器は存在せず、その点普及にとっては有利な状況だったと考えられる。それぞれについて分析する。

(診断用 X 線装置による検査)

診断用 X 線装置 (図 4-6) ⁵⁰ は 1989 年に東京帝国大学医科大学と陸軍軍医学校に、ドイツの装置が初めて設置され、また国産の装置としては 1901 年に国府台衛戍病院 (現国立国際医療研究センター国府台病院) に設置されたのが初めてだとされる ⁵¹。

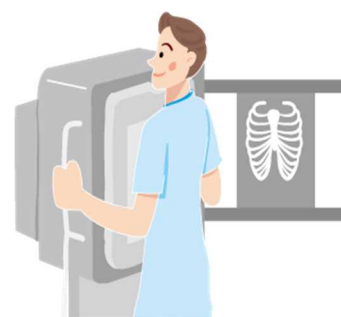


図 4-6 診断用 X 線装置による検査

身体の皮膚を透過して、骨、歯、腫瘍等密度の高い部分で止まるため、骨折・骨病変の診断、歯科

的診断、胸部 X 線、腹部 X 線、造影 X 線検査等として広範に利用されている。同検査について、それまでの検査手法だった触診等と比較して分析を行う。

まず、機器自体は当時の基準からすると高価だった (経済性 (機器/検査料))。そして、X 線による放射線被ばくという問題があった (安全性)。

さらに、当時は診療所に設置する機器としては大きく、管理区域の設定等、特別の管理が必要になるため、利便性はあまりよいとは言えなかった。その取扱いは医師や歯科医師の資格でも行えたが、被ばくの問題があり、取扱いに慎重を要する必要があった。(利便性 (技術面))。

しかし一方で、診断用 X 線装置は上記のようにそれまでにない検査を正確に行うことができた (目的性、有効性 (正確性))。また、一般的に内科を中心とする各種診療科で広く利用できた (目的性)。さらに、保険適用もなされ、患者数も多く、設置後の費用回収も見込まれた (経済性 (機器・検査料) (保険償還))。さらに、医師が直接装置を取り扱わず、診療放射線技師が専門に扱う場合が増加した (人材整備・育成) ⁵²。こうしたことから X 線診断は広く普及していったと考えられる。

(心電計による検査)

心電計（図4-7）⁵³は、心臓の電氣的な活動の様子をグラフの形に記録することで、心疾患の診断と治療に役立てるものであり、電気生理学的検査の代表的なものと言える。1911年に東大・京大・九大の生理学教室にエデルマン型弦線電流計が置かれたのが最初とされるが、1935年前後に国産真空管式心電計が完成し、全国の基幹病院に設置された⁵⁴。同検査に関し、それまでの検査手法だった触診（聴診器等）と比較して分析を行う。

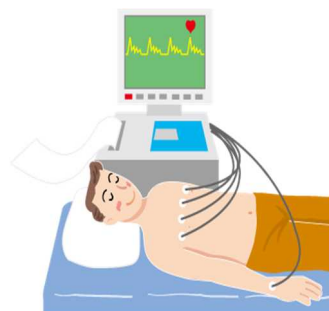


図4-7 心電計による検査

心電計の場合、当時としてはそれなりのコストはかかった（ただし高価すぎるほどではなかった）（経済性（機器/検査料））。また装置自体はそれほど大きくなく厳格な管理区域の設定等は不要だった（利便性）。また取扱いにも専門的な資格は必要ではなく医師のみで行えた（利便性（技術面）、人材育成・整備）。

そして、聴診器等によるものよりはるかに正確・定量的な診断が行えた（有効性（正確性）、目的性）。さらに保険償還もなされ、設置後の費用回収も見込まれた（経済性（保険償還））。こうしたことから心電計は広く普及していったと考えられる。

全体をまとめると表4-12のような評価になる。いずれも、それ以前には身体の内
部の状態を正確に観察するための有効な手段がなく、触診等に頼っていた中で、従来に
比べ画期的な手法だったことが普及の大きな要因になったと考えられる。特に診断用 X
線装置の場合、安全性、有効性（迅速性）、利便性（技術面）、
経済性（機器/検査料）面でそ
れまでの手法に比べ劣ってい
たものの、それをはるかに上
回る有効性（正確性）と目的
性（従来にない検査が可能）
があったことが大きく、臨床
検査技師等の人材整備・育成

表4-12 診断用X線装置及び心電計の評価

		診断用X線装置		心電計	
比較対象		視診・触診等		視診・触診等	
安全性	×	放射線被ばくあり	△		
有効性	正確性	○		○	
	迅速性	×	現像にやや時間がかかる	△	
目的性	○	体内状況を診断	○	体内状況を診断	
利便性	技術面	×	設置場所必要、取扱い慎重を要す	△	
	外注	△	基本的に外注なし	△	基本的に外注なし
経済性	機器/検査料	×	設置費用・検査料かかる	×	一定費用かかる
	保険償還等	△	適用	△	適用
検査制度・基準	△	マニュアル整備済み	△		
試行・実証施設	?		?		
人材整備・育成	×→△	診療放射線技師の整備	△		
その他の活動	△		△		
普及	医療機関	診療所で50%以上		診療所で50%以上	
	健康診断	○		○	

に伴い普及が進んだと考えられる。

なお、これらの検査は、健康診断での利用も図られている。健康診断での普及のハードルは通常の検査に比べ高いと考えられるが、特に X 線診断の普及に鑑みた場合、やはり従来にないことができたという目的性が大きいと考えられる。

4. 3. 5. 3 臨床所で 15%以上実施されている検査

表 4-3 に示した検査のうち、臨床所で 15%を超えて実施されている臨床検査としては、4. 3. 5. 2 で挙げたものを除くと、「超音波診断装置」、「胃内視鏡」及び「骨塩量測定」である。ここでは、これらについて分析する。

(胃の内視鏡検査)

胃の内視鏡検査(図 4-8)⁵⁵は日本では既に普及している。これを比較対象としての胃の X 線検査との比較でみる。

まず安全性としては、放射線被ばくがないという大きなメリットがある。一方で、患者の負担を考えると、胃の X 線検査のようにバリウムによる誤嚥、排便遅延、穿孔、アレルギー等はないが、胃の蠕動運動を止めるための筋肉注射や喉への麻



図 4-8 胃の内視鏡検査

酔によるショックの可能性もあるほか、穿孔・出血などの偶発症、食道を通して胃に異物を挿入することによるオエツという咽頭反射、検査中の腹部膨張感等がある(技術による差はある)⁵⁶。全体として考えると、それぞれ長短がある。

次に有効性としては、X 線検査のように胃全体の形は分からないものの、胃壁を直接観察することによりごく初期の胃がんを発見することができ、見逃したり擬陽性的の場合も多い X 線検査に比べはるかに正確に診断ができる(むしろ胃の X 線検査で異常があった場合、改めて内視鏡検査を受けることになる)。そして、現像が必要な X 線検査と違い、リアルタイムで胃の中を観察でき、その場で診断が可能である。これらにより、有効性としては X 線検査に比べはるかに上である。

また目的性として、現在胃がんの多い日本において胃に特化した検査であることの意義は大きく、特に、必要に応じてその場で組織を採取して生検に回すことができ、X 線検査にはない優れた特徴を持つ。

次に利便性すなわち医師にとっての使いやすさの点では、検査技師が代行できる X 線検査と比べ医師が直接行わねばならない点では難があるが、X 線検査のような大型機械と放射線の遮蔽を有する特別な部屋を設置する必要はない。これは一長一短である。

経済性としては、X 線検査が 10,000 円~15,000 円であるのに対し、内視鏡検査は

15,000 円～20,000 円とやや高い⁵⁷。いずれも医師が必要と認めた場合には保険適用になるが、単なる健康診断だと適用されない。

X 線検査にはバリウムが必要でその原価は高いが、検査自体は検査技師が行い、短時間で済む。一方内視鏡検査は基本的に医師が行い、しかも検査時間が X 線検査に比べ長く、人件費がかかるからである⁵⁸。

このため国としては集団健診には一般的に X 線検査を推奨しているが、自治体によっては内視鏡検査に補助を出しているところもあり、個人で健診を受ける場合は内視鏡検査が増えている。ただ、やはり医師の時間が拘束されることから集団健診には不向きであると考えられる。

その他の点では X 線検査と内視鏡検査にはあまり大きな違いがない。

全体をまとめると表 4-13 の左図になる。胃の内視鏡検査は X 線検査に比べ単価の面でやや劣るものの、大いに普及してきており、わずかな経済性の違いよりも有効性ははるかに上回り、また目的性としても、胃がんが多い日本で胃に特化した検査として細胞採取まで含めて行えることが普及理由であると考えられる。ただ、個人レベルでの健診にも利用されつつあるが、集団健診にはあまり利用されていない。そのためにはより短時間の検査機器の開発や内視鏡検査を行える技師資格の制定が必要かもしれない。(現在は日本消化器内視鏡学会が認定する内視鏡検査技師の資格があるが、あくまで関連機器の管理、補助、事務等の業務に限定⁵⁹。)

なお厚生労働省は 2016 年 2 月「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」を改正し、50 歳以上での胃がん検診については、従来の X 線検査に加え、内視鏡検査も推奨検査として追加した⁶⁰。このような行政的な措置により、健診への利用が進む可能性がある。

次に、米国との普及状況の違いについて。

次に、米国との普及状況の違いについて。一般に、米国の医学や医療水準は世界の先端を行き、日本はその後塵を拝していると言われるが、

胃の内視鏡検査		(米国の場合)	
比較対象	胃の X 線検査	胃の X 線検査	
安全性	△ 放射線被ばくなし、患者に苦痛の可能性	△	
有効性	○ 直接観察可能	○	
	○ リアルタイム	○	
目的性	○ 胃がんが多い、組織採取可能	×	胃がんが少ない
利便性	△ 技術面	△	
	△ 外注	△	
経済性	×	×	
	△ 保険償還等	△ 保険適用(ただし健診は不適用)、自治体により補助あり	×
検査制度・基準	△	△	
試行・実証施設	? 未把握	?	
人材整備・育成	×	×	日本より少ない
その他の活動	△	△	
普及	△ 診療所で15%以上(キャズム越え)		×
	△? 健康診断		×

胃の内視鏡については、日本は米国より格段に普及が進んでいる⁶¹。

現在、日本では検診は毎年約 900 万例行われている。一方、米国には正確に記録された統計はないものの、500 万例ほどと推定され、人口比で考えると 5 分の 1 程度である。

この理由として挙げられるのは、日本では胃がんのリスクが高いことである。日本は世界一胃がんの多い国で、がん全体の 30%が胃がんであり、このためその早期発見・早期治療に力を入れている。これに対し米国では胃がんが少なく、がん全体の 3%にすぎない（目的性）。

また、日本の場合は保険適用になる場合とならない場合があり、胃がん等の疑いがある場合で医師が認めた場合には保険適用されるが、単なる健康診断で検査を受ける場合はならない。しかし米国では国民健康保険がないため日本での健康診断と同等かそれ以上の金額がかかり、しかも患者数が少ないため、設置費用の回収のために検査費用は跳ね上がる（経済性）。さらに日本の内視鏡学会は 1959 年に設立され、30 年後には 20,000 人に増加するが、米国の内視鏡学会会員数は約 5,000 人である（人材整備・育成）。他の条件はほぼ同じである。

このような普及の違いは、胃がんの発見率や治療率の違いになって現れている。日本では内視鏡とレントゲン技術の駆使により、早期胃がんの 5 年生存率が 80–95%になったが、米国では胃がんの 5 年生存率は今でも約 20%である。

全体をまとめると、表 4-13 のような評価になる。たとえコストが高くても、それを上回る有効性（正確性、迅速性）や目的性があれば普及する。一方、いくら有効性（正確性や迅速性）があっても、患者数が少なくコストがかかりすぎると費用対効果から普及が進まない。また扱える医師の育成が進まず、不足していると普及が進まないと推定される。また、健診への利用のためには医師の負担軽減が必要となり、有効性（迅速性：機器開発による時間短縮化）や人材育成（資格の制定）等が必要になると考えられる。

（超音波検査）

医療用の超音波（エコー）診断装置（図 4-9）⁶²が製品化されてから 50 年以上が経過した。超音波診断はその場で画像が見られ（有効性（迅速性））、被ばくもない（安全性）ことから心臓、腹部、頸動脈等の検査に適しているとされていたが、当初、こ

れを受ける患者はレントゲン検査に比べ極めて少なかった。その理由として、以下のようなことが考えられた⁶³。

- ・画像が明瞭ではない。(有効性 (正確性))
- ・医師が直接行うのには操作が煩雑であり、忙しい診療の中で行う時間がない。(利便性)
- ・エコー装置本体は診療所では場所を取る。(利便性)



図 4-9 超音波検査

このため開業医は日常診療では必要性は低いと考えていた。だがその後、以下のような進展が見られた。

まず有効性として、正確性の点では、超音波断層法による画像処理能力の向上、超音波ドップラー法を利用した装置の開発、さらに 3 次元超音波診断法 (3 次元スーパーコンピュータ) の臨床応用が可能になった。

また同検査では、医師によるリアルタイムでの検査が可能になった。そのように直接その場で患者に体内の状態を見せると、患者の意欲の向上が見られる。患者の顔色が変わり、病気に対する意識が高まり、治療に対する行動が変化する。つまり、簡便な検査で強い動機付けができるようになった⁶⁴。

また、技術の進展に伴い、被ばくせずに胎内の様子がその場で分かる超音波検査は妊婦の健診に適切であることが認識され始め、また従来は特異な検査を持たなかった産婦人科医にとっ

表 4-14 超音波検査料金

検査内容	診療総額	負担割合1割	負担割合3割
胸腹部エコー	約10,000円	約1,000円	約3,000円
パルスドプラー法	約12,000円	約1,200円	約3,600円
その他のエコー (乳腺・表在組織等)	約9,000円	約900円	約2,700円
その他のパルスドプラー法 (乳腺・表在組織等)	約11,000円	約1,100円	約3,300円

て、超音波検査は、極めて重要な必須の武器として、非常な勢いで普及が期待された (目的性) ⁶⁵、特に母子保健法の導入による医師の定期的な妊婦健診の奨励、周産期管理の徹底といった要因により、普及が促された⁶⁶。

また利便性として、装置の小型化の進展のほか、データの記録・保存・検索技術の向上が見られた。

さらに経済性として、機器の低価格化や検査費用の安価化、さらに超音波診断に対する保険診療の導入 (1970 年、1974 年 (診療報酬大幅引上げ)) により、医療機関に

とって経済的になり、また患者の負担する検査料が低下した(表4-14)⁶⁷ことで、1970年頃から超音波装置の導入は急伸した⁶⁸。

以上をまとめると表4-15のような評価になる。超音波検査はX線診断に比べ安全性が高く、また有効性も向上してきた。さらに、安全性、有効性、目的性、利便性、経済性の点で、各種方策がバランスよく行われ、普及が進んだと考えられる。

超音波検査		X線検査	
比較対象		X線検査	
時期		初期	後期
安全性	○	放射線被ばくなし	○
有効性	正確性	×	画像が不明瞭
	迅速性	△	△
目的性	×	目的定まらず	○
利便性	技術面	×	操作煩雑、場所とる
	外注	△	△
経済性	機器/検査料	×	高額
	保険償還等	×	なし
検査制度・基準	△		○
試行・実証施設	?		?
人材整備・育成	△		△
その他の活動	△		△
普及	医療機関	×	診療所で15%以上(キャズム越え)
	健康診断	—	—

(骨塩量測定検査)

加齢に伴う骨塩(カルシウム・マグネシウム等)の減少と、その進展による骨粗鬆症により、脊椎の圧迫骨折や店頭に伴う大腿骨髌部骨折につながる。こうしたことから、近年日本では人口の高齢化に伴い、医学界のみならず一般人の間にも関心が高まってきている。

従来骨量の減少は単純なX線写真によって推定されていたが、近年は骨塩の定量法が開発・実用化され、普及してきている(図4-10)⁶⁹。各種の手法が存在するが、最も汎用されているDXA法という検査では、短波長の2種類のエネルギーを持つX線を用いて、X線吸収率の差から骨密度を測定する。主に腰椎や大腿骨頸部において測定し、骨粗鬆症等の診断に役立てている。



図4-10 骨塩量測定検査

これを従来の手法(X線写真)と比較した場合、放射線の量としては従来の診断用X線放射装置よりも微量であり(放射線を用いないものもある)(安全性)、また、検査の正確さは格段に高い(有効性(正確性))。また、従来の手法では医療機関で検査

をした後にフィルムを出力して検査センターで測定をする等、検査に時間がかかっていたが、新たな手法では 10 分程度の検査時間の後、その場で結果が表示され、患者に説明することができる（有効性（迅速性））。

また、骨粗鬆症のみならず、副甲状腺機能亢進症、慢性腎不全、カッシング症候群、閉経期前の無月経等の多くの代謝疾患や、ステロイドホルモンによる治療等の長期にわたる薬物治療がカルシウム代謝に影響を与え、骨に対して悪影響を及ぼしているのはよく知られた事実であり、これら

の患者に対しても骨塩定量の対象として検査を行える（目的性）（ただし比較対象の X 線検査も用途は多様。）。

装置の取扱いは取扱いマニュアルもあるが（検査制度・基準）、操作はそれほど難しくなく（X 線と同程度）、医師でも行える（利便性（技術面））。1 回の検査料は保険も適用され 1,000 円程度とそれほど高くない（経済性（機器/検査料））（表 4-16）。今後高齢化社会の進展と健康維持に対する不安から受検者はますます増えると予想される（経済性）。

以上をまとめると表 4-17 のような評価になる。骨密度検査は特に有効性（正確性、迅速性）の点で従来検査を上回り、普及が進んだと考えられる。

表 4-16 骨塩量測定検査（DXA法）の料金

	総額自費	一割負担	三割負担
前腕	1,400円	140円	420円
腰椎	3,600円	360円	1,080円
腰椎と大腿骨	4,500円	450円	1,350円

表 4-17 骨塩量測定検査の評価

骨塩量測定		X線	
比較対象		安全性	
安全性		△	放射線を用いる（用いないものもあり）
有効性	正確性	○	
	迅速性	○	
目的性		△	
利便性	技術面	△	
	外注	△	
経済性	機器/検査料	△	
	保険償還等	△	
検査制度・基準		△	
試行・実証施設		?	
人材整備・育成		△	
その他の活動		△	
普及	医療機関	診療所で15%以上	
	健康診断	×	

4. 3. 5. 4 病院で 50%以上実施されている検査

ここでは 50%以上の病院で普及している検査のうち、画像診断関係の検査と血液ガス測定装置による検査の分析を行う。

まず、画像診断のうち、X線 CT (Computed Tomography (コンピューター断層撮影法))、MRI (Magnetic Resonance Imaging (核磁気共鳴画像法)) 及び (普及してはいないが) PET (Positron Emission Tomography (ポジトロン断層撮影法)) について取り上げ、その普及の違いについて分析する。これらは単純 X線装置や超音波診断等と異なり、体内を輪切り上に断層撮影を行うことから並び称されることが多い。

このうち X線 CT は X線を用いて生体をいろいろな角度から撮像し、それをコンピュータにより組み合わせて断面像を得るもので、体内の組織の形状を正確に知ることができる。また MRI は被験者に高周波の磁場を与え、人体内の水素原子に共鳴現象を起こさせて反応する信号を撮影・画像化し、CT では見えにくい軟組織をよく見ることができる。また PET は体内に取り込ませた放射性同位元素が発した放射線を解析することにより各部位の細胞代謝等の機能を知ることができる。その意味でこれら 3つの検査はいずれも用途上の特徴を有している。

一方、これら 3つの画像診断の普及状況を統計的に調べると、表 4-9 のように、CT が最も早く普及し、MRI が少し遅れて普及し、PET はまだ普及があまり進んでいない状態だと言える。OECD 諸国との比較で言うと (表 4-18)⁷⁰、CT と MRI は人口当たりの設置台数は現在第 1 位であり、特に CT は総設置台数でも米国を上回っている。一方 PET は人口当たり設置台数でデンマーク、米国に比べ第 3 位になっている。

表 4-18 日本と米国の X線 CT、MRI 及び PET の保有数と順位

	日 本			米 国		
	台数	台数順位	台数/人口の順位	台数	台数順位	台数/人口の順位
CT	13,636	1	1	13,525	2	3
MRI	6,577	2	1	11,865	1	2
PET	547	2	3	1,645	1	2

(X線 CT と MRI)

X線 CT (図 4-11)⁷¹ は 3つの検査の中では開発時期が最も早く、1972 年に実用化され、1975 年に臨床研究が開始された。このため CT の比較対象としては、従来の単純 X線撮影装置となる。

単純 X 線検査と比べた場合、X 線 CT 検査では検査での被ばく放射線量は多い（安全性）。また、機器は高価であり、1 回の検査料も高い（経済性（機器/検査料））。また、撮影・解析にも少し時間がかかる（有効性（迅速性））。また、装置は管理区域設定等もあって広い設置場所が必要であり、また操作にはそれなりの技術が必要であり、医師



図 4-11 X線CT検査

でも取扱いは可能だが放射線取扱技師等の資格を有することが望ましい（利便性（技術面））。しかし、単純 X 線検査では分からない内部の断層像を極めて高い分解度で撮影できる（目的性（有効性））。

以上をまとめると表 4-19 のような評価になる。X 線診断装置は安全性、経済性（機器/検査料）、利便性（技術面）において従来の検査に

X線CT		単純X線検査	
比較対象			
安全性		×	放射線量多い
有効性	正確性	○	
	迅速性	△	
目的性		○	従来にない断層撮影
利便性	技術面	×	操作が難しい、設置場所が必要
	外注	△	なし
経済性	機器/検査料	×	高額
	保険償還等	△	
検査制度・基準		△	
試行・実証施設		?	未把握
人材整備・育成		△	放射線資格
その他の活動		△	
普及	医療機関	病院で50%以上	
	健康診断等	×	

劣るが、高い目的性と有効性、（正確性）を持ち、病院への普及が進んだと考えられる。

(MRI)

MRI (図 4-12) ⁷²は X 線 CT に少し遅れ、1978 年に医療用機器として実用化され、1982 年に臨床研究が開始された。このため MRI については先に普及した X 線 CT が比較対象になる。

MRI は CT に比べ当初はあまり普及が進まなかったが、その後、急激に普及した⁷³。（実際に表 4-3 では、全身 X 線 CT は 1981 年に病院での実施率は 15%を超えたが、MRT がその実施率に達するのは 1993 年になっている。）その変遷を要件ごとに分析する。



図 4-12 MRI検査

まず安全性としては、先行していた CT に比べ、放射線を出さないことが大きな優位点であり、それは当初から現在も継続しれている。

次に目的性について。

MRI はその性質上、コントラスト分解能がよく、水分量の多い脳や血管などの部位を診断することに優れている（一方で骨や石灰化の検査には適さない）とされ、その点で CT とのすみ分けは可能だった。たとえば脳の MRI 検査により、脳梗塞、脳腫瘍、血管の異常、脳の萎縮等を一度に検査することができる。

ただ、MRI は有効性、特に正確性について、当初は劣っていた。常電動磁石を用いて静磁場を作っていたため、あまり画質がよくなかった。しかし 1980 年代になって、人体を入れることのできる超電導磁石が開発され、画質が著しく向上したため普及は加速した（有効性（正確性））⁷⁴

次に利便性と経済性について。当初は高額な高磁場のハイエンド機しかなく、診断料も相当高かった（1 回当たり～10 万円？）。そのような機器については、超電導磁石、臨床応用他主要な技術開発で欧米がリードしていた。だが一方で、国産メーカーは、病院規模に応じたオープン型、低磁場の中級品の開発を行い、その普及率を急速に高めた⁷⁵。そして、1985 年には保険償還の対象ともなり、表 4-20⁷⁶のように、比較的安い価格で検査を行えるようになってきている。（なお、現行の診療報酬制度では MRI の購入に対して診療報酬が支払

われているわけではなく、機器の価格そのものには公定価格

	X線CT		MRI		PET-CT	
	単純CT	造影CT	単純MRI	造影MRI	単純PET-CT	造影PET-CT
診療総額	約20,000円	約35,000円	約26,000円	35,000~42,000円	約100,000円	約120,000円
1割負担	約2,000円	約3,500円	約2,600円	3,500~4,200円	約10,000円	約12,000円
3割負担	約6,000円	約10,500円	約7,800円	10,500~12,600円	約30,000円	約36,000円

が存在しない。MRI を用いた撮影や診療に対して診療報酬が設定され、その中に減価償却が含まれているとされる。このため医療機関はいったん機器を設置したら検査数をできるだけ増やすことにより利益を得ることができる。（経済性（機器/検査料）、保険償還等）

さらに、MRI は放射線を使わないので、それに関する特別の資格を要さず、既定のマニュアルに従えば操作ができる。（ただし操作自体は診療検査技師等が行うことが多い。）（利便性（技術面）、人材整備・育成）

以上をまとめると表4-21のような評価になる。MRIはCTに比べ安全性が高く、またCTのような放射線取扱いのための特別の資格は不要であったが、初期においては有効性、目的性、利便性、経済性ともに劣っていたため普及は進んでいなかった。だが、正確性が向上するとともに診断におけるすみ分けが行われたこと、利便性、経済性が同程度になったことで、先の安全性や人材整備の点での優位性もあって急激に普及が進んだと考えられる。

MRI		X線CT	
比較対象		初期	後期
時期			
安全性	○		○
有効性	正確性	×	○
	迅速性	△	○
目的性	×		△
利便性	技術面	×	検査は他機関 △
	外注	△	輸送せず ×?
経済性	機器/検査料	×	×
	保険償還等	×	国から自治体への補助あり ○
検査制度・基準	△		○ 国から可能な限り全例調査要請
試行・実証施設	?		?
人材整備・育成	○		△
その他の活動	△		△
普及	医療機関	×	病院で50%以上
	健康診断	×	×

(PET)

PET (図4-13)⁷⁷⁾については、X線CTやMRIに比べ実用化された時期は少し遅れたため、何らかの要件でこれらを上回る必要がある。

まず安全性に関しては、体内に放射性物質を投与するため被ばくのリスクがある。これは少なくともMRIよりは劣る点であるが、CTに比べると被ばく量が少ない場合もある⁷⁸⁾。ただ、内部被ばくとして体内にとどまる印象が検査を躊躇させる可能性はある。

また、解像度の点からも、機種によって異なるものの、およそ5mmの腫瘍しか見分けられないという欠点があり、さらに、放射性物質を投与した後所定の器官に移動するのを待って撮像する必要があり、全体としての時間は少し長くかかる。(ただその



図4-13 PET検査

ⁱ PETで最もよく使われる¹⁸F-FDGを用いた検査では、被験者の被ばく線量は1回当たり約2.2mSvで、年間の自然放射線による実効線量(約2.4mSv)と同程度であり、胃のX線検査(通常3-4mSv)を下回る。(核医学検査の種類により違いはある。)

日のうちに検査はできるので大きな問題ではないと思われる。)

また、機器の設置費用や1回の検査費用はX線CTやMRIに比べ高く、保険は適用になっている種類もあるが、それだけではカバーできないほど検査料が高額になっている。

さらに、検査には短寿命の放射性同位元素を用いるため、施設内にそれを製造するためのサイクロトロンを設けるか、業者と緊密な連絡体制を敷き、検査前に出来立てのものが届いている必要がある。とりわけサイクロトロンの場合、放射線取扱主任者等特別な資格を有する者が必要となり、利便性や人材育成・整備の上でも課題がある。このため、通常は大規模な医療機関でないと設置には適さないと考えられる。

ただ、目的性を考慮した場合、腫瘍については正常細胞の数倍の糖代謝を行っており、その状況を正確に測定し、発見できる。その意味ではCTやMRIでは見分けられない疾病の検査が行えるとも言え、両者とのすみ分けは十分可能だと考えられる。特に最近ではX線CTと連動させて腫瘍の位置と性質をより正確に把握できるようになった機器が出てきており、かかる正確性・目的性の融合がどこまで普及に影響してくるかは今後のことになる。

以上をまとめると、表4-22のような評価になる。たとえ目的性が十分あっても、安全性、有効性、利便性、経済性、人材育成・整備等の要件が不足していると普及しないことが分かる。

表4-22 PET検査の評価

PET		X線CT、MRI	
比較対象		X線CT、MRI	
安全性		△×	(ただし内部被ばくあり)
有効性	正確性	×	解像度悪い
	迅速性	△	(若干劣る)
目的性		○	他ではできない腫瘍の発見
利便性	技術面	×	サイクロトロン等の設置
	外注	×	(放射性同位元素の調達)
経済性	機器/検査料	×	(X線CT、MRIより)高額
	保険償還等	×	一部のみ適用
検査制度・基準		△	マニュアル整備済み
試行・実証施設		?	未把握
人材整備・育成		×	放射線資格必要
その他の活動		△	
普及	医療機関	病院で50%未満	
	健康診断	×	

(血液ガス測定検査)

血液ガス測定は、動脈血を採取して酸素と二酸化炭素の量を調べることにより、肺が正常に機能しているか否かを診断するための検査であり、呼吸不全がある患者、意識障害がある患者、ショック等、重篤な状態にある患者、呼吸機能を精査する必要がある患者(手術前後の患者等)等に対し行われる。こ



図4-14 血液ガス測定装置

のような診断は従来は問診や脈拍を測ったりすることでしか行えず（目的性）、正確ではなかった。このため、図4-14⁷⁹のような装置を用いて分析を行うことにより、正確な測定を行うことができるようになった（有効性（正確性））。

なお本検査は動脈を直接穿刺により採取することから、若干の危険を伴う（安全性）。また採取後、すみやかな装置での分析が必要になるが、逆に言うと結果は迅速に出される（有効性（迅速性））。対象患者のことも考慮すると、検体検査にもかかわらず外部委託には向いていない。

また、取扱い自体もそれほど困難ではなく、また救急医療の場でも用いられており、場所をとらない（利便性（技術面））。

このため医療機関で直接行う必要が生じ、機器の普及が進んだとも考えられる。

以上をまとめると、表4-23のような評価になる。安全性が多少劣り、またある程度経済性で劣っても、それを凌駕する目的性と正確性があれば普及が可能であることが分かる。

表4-23 血液ガス測定検査の評価

血液ガス測定検査		
比較対象		視診、触診
安全性		×
有効性	正確性	○
	迅速性	△
目的性		○
利便性	技術面	△
	外注	△
経済性	機器/検査料	×
	保険償還等	△
検査制度・基準		△
試行・実証施設		?
人材整備・育成		△
その他の活動		△
普及	医療機関	病院で50%以上
	健康診断等	×

4. 3. 5. 5 外注による検査

視野検査には実に多くの種類があり、通常、その多くの部分は医療機関から検査業者に送付され、その結果の通知を受けて患者に開示することとなる。ここでは既に普及している検査として、血液検査、尿検査、便検査を対象にするとともに、本研究において知り得たものとして RT-PCR 法による麻疹検査を取り上げ、分析を行う。

(血液検査、尿検査、便検査)

血液、尿、便を検体・試料として調べる検査には多くの種類がある。このうち健康診断に用いられるような基本的な検査の普及は古く、他に手法がないところで出現したため、普及の様相は 4. 3. 5. 2 の放射線 X 装置や心電計と同様となる。安全性は採血が必要な血液検査を除き、侵襲的でない尿・便の検査には問題がない。また、比較対象がそもそも問診や触診等以外にないため、目的性や有効性（正確性）等は従来の手法に比べ必然的に勝っていた。また、検査を医療従事者が自ら行う場合は、取扱いは難しく（利便性）、そのような検査自体を行うような訓練を受けてはいないが（人材整備・育成）、検体・試料は通常外注に回されるため、かかる問題を乗り越えている。また多数の人々（患者も含む）が受検することになるため経済的にも安価になったと考えられる。

以上をまとめると表 4-24 のような評価となる。目的性（従来にない検査が可能）と有効性（正確性）があり、また外注が可能であれば、他の要件で劣っていても普及することが可能であることが分かる。

		血液検査		尿・便検査	
比較対象		問診・触診等		問診・触診等	
安全性		×	採血	△	
有効性	正確性	○		○	
	迅速性	×		×	
目的性		○	従来にない検査が可能	○	従来にない検査が可能
利便性	技術面	×	医療者自らの分析は困難	×	医療者自らの分析は困難
	外注	○		○	
経済性	機器/検査料	×	一定費用かかる	×	一定費用かかる
	保険償還等	△		△	
検査制度・基準		△		△	
試行・実証施設		?		?	
人材整備・育成		×		×	
その他の活動		△		△	
普及	医療機関	○		○	
	健康診断	○		○	

(RT-PCR 法検査)

麻疹（はしか）は麻疹ウイルスによる発熱と発疹を主とする急性疾患である。

病原体の有無の診断には、一般に抗体検査が行われる。抗体検査には EIA/IgG 法（酵

素免疫反応)、PA法(ゼラチン粒子凝集反応)、NT法(中和反応法)があり、いずれも医療機関が患者から採血した検体を民間検査企業が検査し、医療機関に返却する形で行われている⁸⁰。

それぞれの特徴を簡単に述べると、EIA/IgG法は抗体のうちIgGの量を調べるもので、判定には3~5日程度、料金は2,300円程度(初診料等除く)かかる。またPA法は麻疹の抗体に反応するゼラチン粒子に血液を加え、抗体が存在すればゼラチンが凝集して陽性となることで判定を行うもので、判定には5~7日程度、料金は1,000円程度かかる。またNT法は、麻疹ウィルスを中和する抗体があるか否かを確認することで、麻疹ウィルスに感染しているか否かを判断するもので、判定には11日程度、料金は800円程度かかる⁸¹。

これら抗体検査については、単なる健康診断には保険適用されないが、兆候が現れたり、感染が疑わしかったりする場合、医師の判断により行う場合には保険適用になっている。

これに対し、患者の血液中のウィルスの存在を直接調べるRT-PCR法は、より正確な検査手法だとして国も推奨し、国が感染症発生動向調査事業の一環として実施してきており、検査した自治体に対しては国からの補助があり、患者の負担はなかった。だがそれにもかかわらず、2010年頃までは同法は医療機関に普及していなかった。

だがこれに対し、2010年11月に厚生労働省健康局結核感染症課から、可能な限り麻疹疑い例全例に対しPCR検査を要請する旨の通知⁸²が出された(強制ではない)。これにより麻疹のRT-PCR法による診断は急速に各医療機関に浸透したⁱ。

これに関し、各項目毎の評価は次のようになる。

安全性については、血液採取により行うのは抗体検査と同様である。

有効性については、麻疹ウィルスの遺伝子の存在を直接確認し、それも微量で検出されるため、正確性は抗体法より上回っている。また検査は1日で行え、抗体検査よりも迅速である。

ⁱ 国立感染症研究所に問い合わせたところ、2009年及び2010年に地方衛生研究所においてPCR検査が実施された麻疹疑い症例はそれぞれ232例及び523例だったが、2013年から2016年においては1,000~2,000の疑い症例がPCR検査されているとのこと。実際には報告麻疹症例数は減少気味で、732例(2009年)→447例(2010年)→229例(2013年)→462例(2014年)→35例(2015年)→159例(2016年)であることを考慮すれば、2010年の通知以降、PCR検査は普及してきたと言ってよい。

目的性については、既存の検査と同様に麻疹の検査に特化されている。

利便性については、手順として医療機関で採血を行い、それを検査機関に送って検査してもらい、返却されることになっている。特別な検査機器は不要である。だが抗体検査は輸送も含め民間の検査企業が行うが、PCR法では医療機関から保健所等に送付する必要があった。

また経済性については、先述のようにPT-PCR法は高価で数万円かかるが、自治体を通して国からの支援があり、患者の負担はない。

これら、各要因についての状況は通知の前後で変わらないため、普及した要因としては、まさに国からの通知が大きい、これは一種の検査制度・基準と言ってもよく、半強制的に医療機関が遵守するようになったとも考えられるし、別の観点から言うと、そもそも地方衛生研究所で麻疹診断を実施していることが医療機関にあまり周知されていなかったことも原因の1つだったと考えられる。

なお、健康診断でのPT-PCR法の利用は通知後もほとんどないが、これは麻疹への感染者数自体が少なく、費用対効果から当然であろう。

以上をまとめると、表4-25のような評価になる。いくら有効性(正確性、迅速性)や経済性で従来法に比べ優位であっても、利便性(外注面)で劣ると普及できないと考えられる。これに対し、公的に利用を奨励し、検査法について周知するのは効果があると考えられる。

表4-25 麻疹のRT-PCR法検査の評価

麻疹のRT-PCR法検査				
比較対象		IgM抗体検査		
時期		通知前		通知後
安全性		△		△
有効性	正確性	○		○
	迅速性	○		○
目的性		△		△
利便性	技術面	△	検査は他機関	△
	外注	×	輸送せず	×
経済性	機器/検査料	○		○
	保険償還等	○	国から自治体への補助あり	○
検査制度・基準		△		○ 国から可能な限り全例調査要請
試行・実証施設		?		?
人材整備・育成		△		△
その他の活動		△		△
普及	医療機関		×	○
	健康診断		×	×

4. 3. 5. 6 臨床検査の各普及要件の必要性

これまでの各臨床検査での評価を踏まえ、各普及要件についての比較を表4-26に整理した。

なお、表4-26から、各要件が普及にどの程度必要になるかについて分析した。分析に際しては、

この場合、今回グループ分けした臨床検査には、普及の程度、また普及の判断の正確さについては違いがあるため、

- ①診療所で50%以上の実施を普及とみなした時。(表4-26)
- ②診療所で15%以上の実施を普及とみなした時。(表4-27)
- ③病院で50%以上の実施を普及とみなした時。(表4-28)
- ④健康診断での実施を普及とみなした時。

と、段階的に分けて分析することにした。なお、検体検査については同じ基準での評価が難しいため、①～③のそれぞれについて、検体検査を含める場合と含めない場合で評価した。

なお、参考として、表4-29に健康診断で用いる場合について評価を行った。

方法としては、各普及要件が条件として必要となる可能性がある場合は緑、必要としない場合は赤でマークし、各普及要件毎に評価したものである。(緑と赤が混合する場合は赤が優先される。)ただし、各時期や各国との比較評価の場合、普及前の実施率が定量的に確定できないため、評価対象から除くこととした。また、健康診断の

臨床検査	A診療所で50%以上		B診療所で15%以上				C病院で50%以上				D検体検査				評価				
	診断用X線装置	心電計	胃の内視鏡検査	超音波検査	血液検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	PET検査	血液ガス測定	血液検査	尿・便検査	RT-PCR検査	D含めず	D含める			
比較対象	視診・聴診等	視診・聴診等	胃X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	問診・聴診等	問診・聴診等	問診・聴診等	IgM抗体検査					
時期・国			日本	米国	初期	後期			初期	後期				通知前	通知後				
安全性	x	△	△	△	○	○	△	x	○	○	△x	x	x	△	△	△	不要	不要	
有効性	正確性	○	○	○	○	x	△	○	○	x	△	x	○	○	○	○	要可	要可	
	迅速性	x	△	○	○	△	○	○	△	△	△	△	△	x	x	○	○	不要	不要
目的性	○	○	○	x	x	○	△	○	x	○	○	○	○	○	△	△	要可	要可	
利便性	技術面	x	△	△	△	x	○	△	x	x	△	x	△	x	x	△	△	不要	不要
	外注	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	x	△	○	○	x	△	不要	不要
経済性	機器・検査料	x	x	x	x	x	△	x	x	△	x	x	x	x	x	○	○	不要	不要
	保険償還等	△	△	△	x	x	△	△	△	x	△	x	△	△	△	○	○	要可	要可
検査制度・基準	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○		要可	
試行・実証施設	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?			
人材整備・育成	△	△	x	x	△	△	△	△	○	○	x	△	x	x	△	△	要可	不要	
その他の活動	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△			
普及	診療所で50%	○	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x						
	診療所で15%	○	○	○	x	x	○	○	x	x	x	x	x						
	病院で50%	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○						
	健康診断で普及	○	○	△?	x	-	-	x	x	x	x	x	x	○	○	x	x		

表4-27 臨床検査の普及要件の必須性の分析（診療所で15%以上を普及とみなした時）

臨床検査	A診療所で50%以上		B診療所で15%以上				C病院で50%以上				D検体検査				評価								
	診断用X線装置	心電計	胃の内視鏡検査	超音波検査	骨密度測定検査	X線CT	MRI検査	PET検査	血液ガス測定	血液検査	尿・便検査	RT-PCR検査	D含めず	D含める									
比較対象	視診・触診等	視診・触診等	胃X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線CT	X線CT, MRI	同診・触診等	同診・触診等	IgM抗体検査												
時期・国			日本	米国	初期	後期	初期	後期				通知前	通知後										
安全性	×	△	△	△	○	○	△	×	○	△	×	×	△	△	△	△	不要	不要					
有効性	正確性	○	○	○	○	×	△	○	○	×	△	×	○	○	○	○	△	△	要可	要可			
	迅速性	×	△	○	○	△	○	○	△	△	△	△	△	×	×	○	○	△	△	不要	不要		
目的性	○	○	○	×	×	○	△	○	×	○	○	○	○	○	△	△	△	△	要可	要可			
利便性	技術面	×	△	△	△	×	○	△	×	×	△	×	×	×	△	△	△	△	不要	不要			
	外注	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	×	△	○	○	×	×	△	△	要可	不要		
経済性	機器/検査料	×	×	×	×	×	△	△	×	×	△	×	×	×	×	○	○	○	△	△	不要	不要	
	保険償還等	△	△	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	△	△	要可	要可	
検査制度・基準	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	△	△	要可	要可	
試行・実証施設	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
人材整備・育成	△	△	×	×	△	△	△	△	○	○	×	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	不要	不要
その他の活動	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
普及	診療所で50%	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○					
	診療所で15%	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○					
	病院で50%	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○									
	健康診断で普及	○	○	△?	×	—	—	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	×					

表4-28 臨床検査の普及要件の必須性の分析（病院で50%以上を普及とみなした時）

臨床検査	A診療所で50%以上		B診療所で15%以上				C病院で50%以上				D検体検査				評価								
	診断用X線装置	心電計	胃の内視鏡検査	超音波検査	骨密度測定検査	X線CT	MRI検査	PET検査	血液ガス測定	血液検査	尿・便検査	RT-PCR検査	D含めず	D含める									
比較対象	視診・触診等	視診・触診等	胃X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線CT	X線CT, MRI	同診・触診等	同診・触診等	IgM抗体検査												
時期・国			日本	米国	初期	後期	初期	後期				通知前	通知後										
安全性	×	△	△	△	○	○	△	×	○	△	×	×	△	△	△	△	△	△	不要	不要			
有効性	正確性	○	○	○	○	×	△	○	×	△	×	○	○	○	○	○	○	○	△	△	要可	要可	
	迅速性	×	△	○	○	△	○	△	△	△	△	△	×	×	○	○	○	○	△	△	不要	不要	
目的性	○	○	○	×	×	○	△	○	×	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	要可	要可	
利便性	技術面	×	△	△	△	×	○	△	×	×	△	×	×	×	△	△	△	△	△	△	不要	不要	
	外注	△	△	△	△	△	△	△	△	△	×	△	○	○	×	×	△	△	△	△	要可	不要	
経済性	機器/検査料	×	×	×	×	×	△	△	×	×	△	×	×	×	○	○	○	○	△	△	不要	不要	
	保険償還等	△	△	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	△	△	要可	要可	
検査制度・基準	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	△	△	要可	要可	
試行・実証施設	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
人材整備・育成	△	△	×	×	△	△	△	△	○	○	×	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	不要	不要
その他の活動	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
普及	診療所で50%	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○					
	診療所で15%	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○					
	病院で50%	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	○	×	○									
	健康診断で普及	○	○	△?	×	—	—	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	×					

表4-29 臨床検査の普及要件の必須性の分析（健康診断利用を普及とみなした時）

臨床検査	A診療所で50%以上		B診療所で15%以上				C病院で50%以上				D検体検査				評価										
	診断用X線装置	心電計	胃の内視鏡検査	超音波検査	骨密度測定検査	X線CT	MRI検査	PET検査	血液ガス測定	血液検査	尿・便検査	RT-PCR検査	D含めず	D含める											
比較対象	視診・触診等	視診・触診等	胃X線検査	X線検査	X線検査	X線検査	X線CT	X線CT, MRI	同診・触診等	同診・触診等	IgM抗体検査														
時期・国			日本	米国	初期	後期	初期	後期				通知前	通知後												
安全性	×	△	△	△	○	○	△	×	○	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	△	不要	不要			
有効性	正確性	○	○	○	○	×	△	○	×	△	×	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	要可	要可	
	迅速性	×	△	○	○	△	○	○	△	△	△	△	×	×	○	○	○	○	△	△	△	△	不要	不要	
目的性	○	○	○	×	×	○	△	○	×	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	△	△	要可	要可	
利便性	技術面	×	△	△	△	×	○	△	×	×	△	×	×	×	△	△	△	△	△	△	△	△	不要	不要	
	外注	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	×	△	○	○	×	×	△	△	△	△	△	要可	要可	
経済性	機器/検査料	×	×	×	×	×	△	△	×	×	△	×	×	×	○	○	○	○	△	△	△	△	不要	不要	
	保険償還等	△	△	△	×	×	△	△	△	△	△	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	要可	要可
検査制度・基準	△	△	△	△	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	要可	要可	
試行・実証施設	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
人材整備・育成	△	△	×	×	△	△	△	△	○	○	×	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	不要	不要
その他の活動	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
普及	診療所で50%	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○							
	診療所で15%	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○							
	病院で50%	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	○	×	○											
	健康診断で普及	○	○	△?	×	—	—	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	×							

評価において、胃の内視鏡検査は普及しているか否かの判断が難しく、評価対象から除くこととした。

この表からは各要件の必要性やプライオリティについて導けることは以下のとおり。

(診療所で 50%以上を普及とみなした場合)

①検体検査を含めない場合

- ・普及要件のうち安全性、有効性（うち迅速性）、利便性（うち技術面）、経済性（うち機器/検査料）については、既存の検査技術より若干劣った場合があっても、他の要件で優れていることで普及が進むことがある。
- ・普及要件のうち有効性（うち正確性）、目的性、経済性（うち保険償還等）、人材整備・育成において、従来手法に比べ優れていることが必須条件となる可能性がある。

②検体検査を含めた場合

- ・普及要件のうち安全性、有効性（うち迅速性）、利便性（うち技術面、外注）、経済性（うち機器/検査料）、人材整備・育成については、既存の検査技術より若干劣った場合があっても、他の要件で優れていることで普及が進むことがある。
- ・普及要件のうち有効性（うち正確性）、目的性、経済性（うち保険償還等）、検査制度・基準において、従来手法に比べ優れていることが必須条件となる可能性がある。

(診療所で 15%以上を普及とみなした場合)

①検体検査を含めない場合

- ・普及要件のうち安全性、有効性（うち迅速性）、利便性（うち技術面）、経済性（うち機器/検査料）、人材整備・育成については、既存の検査技術より若干劣った場合があっても、他の要件で優れていることで普及が進むことがある。
- ・普及要件のうち有効性（うち正確性）、目的性、利便性（うち外注）、経済性（うち保険償還等）、検査制度・基準において、従来手法に比べ優れていることが必須条件となる可能性がある。

②検体検査を含めた場合

- ・普及要件のうち安全性、有効性（うち迅速性）、利便性（うち技術面、外注）、経済

性（うち機器/検査料）、人材整備・育成については、既存の検査技術より若干劣った場合があっても、他の要件で優れていることで普及が進むことがある。

- ・普及要件のうち有効性（うち正確性）、目的性、経済性（うち保険償還等）、検査制度・基準において、従来の手法に比べ優れていることが必須条件となる可能性がある。

（病院で 50%以上を普及とみなした場合）

①検体検査を含めない場合

- ・普及要件のうち安全性、有効性（うち迅速性）、利便性（うち技術面）、経済性（うち機器/検査料）、人材整備・育成については、既存の検査技術より若干劣った場合があっても、他の要件で優れていることで普及が進むことがある。
- ・普及要件のうち有効性（うち正確性）、目的性、利便性（うち外注）、経済性（うち保険償還等）、検査制度・基準において、従来の手法に比べ優れていることが必須条件となる可能性がある。

②検体検査を含めた場合

- ・普及要件のうち安全性、有効性（うち迅速性）、利便性（うち技術面、外注）、経済性（うち機器/検査料）、人材整備・育成については、既存の検査技術より若干劣った場合があっても、他の要件で優れていることで普及が進むことがある。
- ・普及要件のうち有効性（うち正確性）、目的性、経済性（うち保険償還等）、検査制度・基準において、従来の手法に比べ優れていることが必須条件となる可能性がある。

（健康診断での利用について）

- ・有効性（うち正確性）、目的性、利便性（うち外注）、検査制度・基準において、従来の手法に比べ勝っていることが必須条件となる可能性がある。なお健康診断の場合は通常、保険適用がされないため、保険償還になっている必要はないが、その分、上記の各種要件について、従来の手法に比べ格段に優れていることが必要となる可能性がある。

4. 4 考 察

本章では、臨床検査の一般的な普及要件を input、各医療機関での臨床検査実施率を output としたフレームワークを構築し、類型化した臨床検査事例を用いて各要件の重要度や要件間の関係を導出しようと試みた。

成果としては、

- ・ 臨床検査の一般的な普及要件（評価項目）を設定したこと。
- ・ 医療機関における臨床検査の実施推移を解析することにより、普及面から臨床検査の類型化を行ったこと。
- ・ それによる事例の適用により、各普及要件の重要度や要件間の関係を求めたこと。

課題としては以下。

- ・ 要件設定において、Rogers や佐賀の文献のみでは、Rogers の普及理論の項目ごとに医療分野、臨床検査のそれぞれの特徴を埋めることができず、自分自身の考察により補完した部分があったこと。
- ・ 要件設定において、Rogers の普及理論の項目、そこから導出された臨床検査の特徴、関連文献からのキーワードを試行錯誤しつつ並び替え、設定したが、その過程がやや恣意的にならざるをえなかったこと。
- ・ 臨床検査の普及のうち、検体検査で外部委託を行うものの普及について、定量的な判断基準を設定できなかったこと。
- ・ 各検査の普及について、比較対象となる従来検査の設定方法や要件毎の比較において曖昧な方法にならざるをえなかったこと。

なお、今回分析した普及のための諸要件のうち、診療所で 50%以上の実施、診療所で 15%以上の実施、病院で 50%以上の実施にとって、有効性（うち正確性）、目的性、経済性（うち保険償還）、検査制度・基準については、従来検査と同等以上になっていることが必要である可能性がある。このため、今後、クリニカルシーケンシングの普及施策を評価する上で、これら各要件の重要度を考慮に入れることが考えられる。

第5章 臨床検査の一般的普及要件のクリニカルシーケンシングへの適用

5.1 背景及び目的

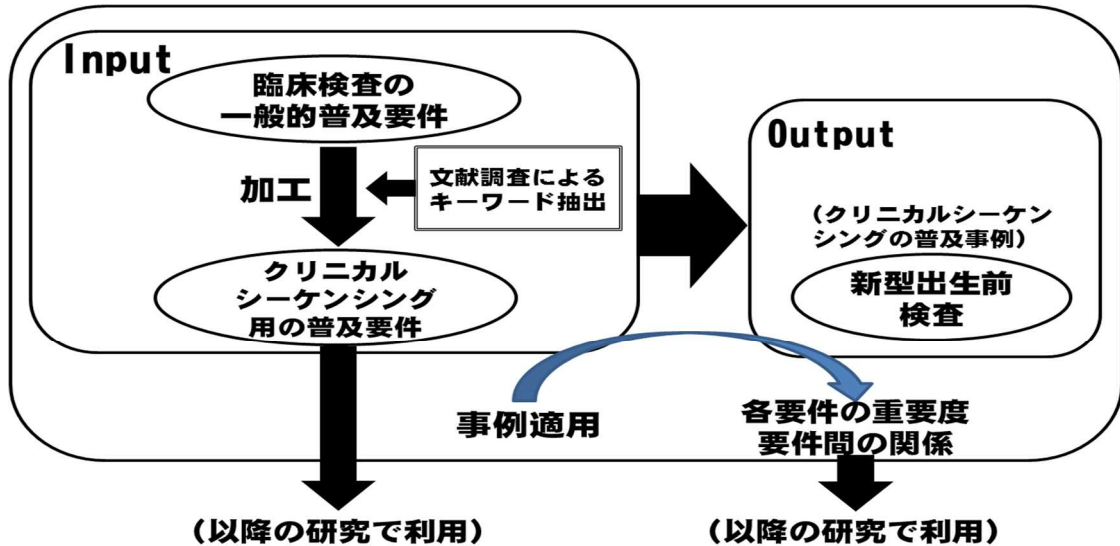
ここでは、第4章で求めた臨床検査の一般的普及要件を、クリニカルシーケンシング用に加工することにより、第6章で行う、クリニカルシーケンシングの普及方策の導出と検証に用いるためのフレームワークを構築することを目的とする。

クリニカルシーケンシングは機関内での機器設置による検査・外部委託による検査の両者に対応するものであり、臨床検査の一種として基本的には第5章で求めた普及要件を適用できると考えられるが、考慮しなければならないクリニカルシーケンシング用の特殊要件（評価項目）が存在する可能性がある。それを適切な手法により導き出すことが必要となる。

また、こうして設定したクリニカルシーケンシングの普及要件について、普及事例である新型出生前検査を適用することにより、各要件の重要度や要件間の関係を検証していくことが目的となる。

5. 2 方法

全体としては、図5-1の手順に従う。



**図5-1 臨床検査の一般的普及要件の
クリニカルシーケンシングへの加工と検証**

① 文献調査によるキーワード等抽出

(先行研究関連文献からのキーワード抽出)

クリニカルシーケンシングの普及に関する先行研究を調べるために収集した文献(表1-2、表1-3)から、クリニカルシーケンシングの普及要件の構成要素となりそうなキーワードを抽出する。たとえば、

- ・ The challenge (problem, hurdle) is . . .
- ・ It is necessary (expected) that . . .
- ・ it is needed (expected) to . . .
- ・ . . . is required
- ・ . . . should . . .

等のフレーズや単語に注意を払うとともに、文章の流れからクリニカルシーケンシングの課題に関連すると考えられるものを抽出する。

(雑誌記事からのトピック抽出)

上記のようにして抽出されたキーワードは、技術的な面が中心となり、制度面や倫理面に対する踏み込みが弱い可能性も懸念される。理由として、PubMedで抽出される文

献は生物医学の論文が中心であるが、臨床診断の普及といったテーマは社会学的な色合いが強く、論文化され、さらにデータベースに掲載されにくい可能性があること、また論文化されるためには、根拠がより明確な技術的な内容が主体になること等が考えられる。

このため論文等からの課題抽出を補うため、主要科学誌に記事の形で掲載されている部分から、クリニカルシーケンシングの普及促進にとって鍵になりそうなトピックを抽出することとする。

② クリニカルシーケンシングの普及要件の設定

①で抽出したクリニカルシーケンシングの普及のためのキーワードやトピックを、臨床検査の一般的普及要件に組み込んでいく。その際に、組み込むことが困難なキーワードやトピックがあれば、それを含めた新たな要件（評価項目）を追加する等、臨床検査の一般的普及要件を加工する。

③ クリニカルシーケンシングの普及事例の適用による検証

②で設定したクリニカルシーケンシングの普及要件について検証するため、クリニカルシーケンシングのうち、現段階でも既に普及している新型出生前検査に適用する。（適用方法は臨床検査の一般的普及要件への事例適用の際と同じ。）それにより、各要件の必要性や要件間の関係を導出する。（なおその結果はクリニカルシーケンシング普及方策のプライオリティ付けに用いる。）

5. 3 結果

5. 3. 1 文献調査によるキーワード抽出

(先行研究関連文献からのキーワード抽出)

抽出されたキーワードとしては、表5-2のようになった。

番号	指摘されているキーワード
1	配列と疾病の関係の明確化、シーケンシングの限界把握、変異レポジット不足、患者のインフォームド・ディシジョン、医師と患者の関係、保険加入、雇用との関係、社会の支援
2	分析対象から除外(バクテリアのGS)
3	(入手できず)
4	変異と疾病の関係の明確化、遺伝子と環境の関係、シーケンサー精度向上、臨床・疫学データの蓄積、DB作製・利用、偶発的所見の区分に応じた取扱い、患者の教育、判断の共有、小児の場合の扱い、検査結果の定期的レビュー、患者に説明する専門家育成、ライセンスの必要性、専門家・ステイクホルダーの協力
5	コスト低減(特に解析のコスト)、慢性疾患対応等でのゲノムデータ以外の診断利用、遺伝子・変異と疾病の関係解明
6	1,000ドルゲノム、大規模プロジェクト実施、がんでの変異の多様性、分子経路の把握、ドライバー変異の特定、ゲノム・トランスクリプトーム・エピゲノムの体系的・総合的分析
7	シーケンシングコスト低減、臨床検査機器としての厳正な評価、技術(精度等)の限界の認識、変異の浸透率と発症率の関係、データベース不完全・不正確、変異の標準化、遺伝子注釈ソフト開発、患者カウンセリング・結果返却等対応モデル
8	シーケンシング・コスト低減、遺伝子領域以外の原因、がんでの標準検査手法確立、臨床利用のリスク便益評価、検査結果への過剰対応、偶発的所見、インフォームド・コンセント、遺伝子差別、認められたGS検査の不在とCLIA、参照試料・ゲノムの開発、使いやすい解析ツール開発、大量データの保管・取扱い、クラウド利用、電子健康記録との統合利用、GSの質の評価、臨床用変異のマッピング及び標準データベース、正確な診断を妨げる各種要因の存在、定期的なラボ評価、第三者評価、GS検定・代替評価の欠如、GS検査の保険償還、遺伝学専門医の制度化、遺伝子特許プール、Myriad裁判、研修医への分子病理学教育、医学部でのゲノミクス教育、患者・家族の教育・啓蒙
9	(入手できず)
10	(入手できず)
11	1,000ドルゲノム、大量情報を扱う計算アルゴリズム・ソフトウェア開発、各種オミックスの統合、データ標準化、臨床での解析ソフト標準化、臨床シーケンシングのガイドライン作成、施設・設備整備、自前でのシーケンシング(機器のユーザーフレンドリー化)かシーケンシング外注か、長期データ保存の必要性、クラウド利用、解析・解釈のための多様な人材育成、専門知識を持つ医師の育成(カリキュラム追加等)、ゲノムデータの利用と所有権、個人情報保護、偶発的所見
12	1分子シーケンサー、1,000ドルゲノム、データの分析・解釈のコスト、疾患に関与した変異の特定、効果の少ない多数の変異の存在、寄与率の高いレア変異、RNA・エピゲノムシーケンシング、データ保管、質のコントロール、機器固有のエラー、バイオインフォマティクスツールの限界把握、シーケンシングのソフト、繰り返し配列の存在、試料調整・シーケンス・データ解析の標準化、がんでの各種細胞の混在と単細胞でのシーケンシング、結果の患者への返却、プライバシー・個人のゲノム情報の保護、
13	分析対象から除外(ミトコンドリアのGS)
14	変異とシグナル経路の関係解明、患者間・腫瘍間の多様性、疾病の原因解明のための多数のシーケンシングの必要性、他のオミックスデータも含め判断、変異と疾病の関係のデータベース、ネットワーク生物学の発展、
15	大量のデータ産生、変異と機能の関係が不鮮明なものあり、インフォームドコンセントのための患者の能力向上・モデル作成、偶発的所見への対処
16	個々のケースでのデータの解析手法の確立、偶発的所見の返却とその後の措置、臨床データとの総合判断、個人のプライバシーと機密保持、インフォームドコンセント、データの研究への利用、患者へのガイダンス・教材開発、変異のデータベース確立、遺伝子型と表現型の国際的情報共有
17	特になし(技術的文献)
18	1,000ドルゲノム、原因の不均一性、シーケンシングデータの管理、電子医療記録とあわせた利用、データの解釈、変異の健康との関係解明、バイオインフォマティクスの発達、遺伝医学者・遺伝カウンセラー不足、正確な診断、ACMGの返却すべき遺伝子変異リスト、患者の知らないでいる権利、専門知識を持つ医師の育成、一連の過程の標準化と実践モデル・ガイドライン、シーケンシングへの保険適用、他の手法との比較研究、遺伝学の知識を持つ医療関係者の育成

番号	指摘されているキーワード
19	分析対象から除外(バクテリアのGS)
20	検査の迅速化、新たな変異の注釈・解釈及びそのためのツール、診断精度向上、手順の定式化、データベースの質向上、ゲノムデータの研究への利用、結果のフォーマット化、患者のインフォームド・コンセント・患者の不安除去
21	(入手できず)
22	分析対象から除外(特定技術に関するもの)
23	(未分析)
24	(入手できず)
25	シーケンシング・解析のコスト・所用時間、試料の質、ドライバー変異の特定、がんの不均質性、ターゲット・シーケンシングの活用、RNAシーケンシングによる補足、シーケンシングのプロトコル整備、データ加工・分析のための高出力施設のリソースの利用、シーケンシング手法への規制、総合的データベース作製、生殖系列との比較、偶発的所見、インフォームド・コンセント、カウンセリング、プライバシー保護とデータ匿名化、シーケンシングデータの利用、保険業者によるデータ利用、臨床シーケンシングの外注と自己検査、GLIAの利用、患者数の少ない疾患とバスケット試験、薬効との関係、抗がん剤抵抗性出現、
26	カウンセリング適用できる遺伝子の少なさ、患者のインフォームド・コンセント、十分知識を有する専門家からのデータ返却、データセキュリティ・プライバシー保護、小児の取扱い、患者の家族の検査への保険適応、解釈を容易にする信頼できるDBの樹立と汎用化、医療情報と併せたデータ電子化、患者データを保険償還・ケア・研究につなげるための規制、ゲノム教育の不足、シーケンシング検査へのガイドライン、ゲノム病理学・ゲノム医学・バイオインフォマティクスの訓練、臨床系・アカデミック系統多様なバイオインフォマティシャン育成、シーケンシングデータと疾病との関係に関する研究、他の遺伝子検査との比較コスト、疾病診断の全体コスト低減
27	シーケンシングのコスト低減化、1,000ドルゲノム、データ解釈・取扱い・保管コストの低減化、変異と治療成果等との関係の明確化、ゲノムデータと臨床データの統合のためのインフラ・技術整備、研究と臨床の間の壁の(国民との議論を通じた)撤廃、偶発的所見の取扱い、ゲノムワイド関連解析による数千の変異の発見とオッズ比の低さ、レアで複雑な疾病への資金拠出、ゲノム治療のガイドラインや資金、遺伝カウンセラー・医師・医療提供者の需要の増大、リスク変異に関する正確な情報提供のための電子的支援システム
28	シーケンシングのコスト低減化(解析やフォーマット化も含めて)、臨床での感度の増加、データの質の管理とその限界、不明瞭な部分の存在、患者対応の煩雑さ、将来現れる治療不能な疾病への対応、異なる人種・民族間での大規模ゲノム研究、医師の教育、患者へのインフォームドコンセント
29	(未分析)
30	正確な配列データの供給・保管、配列データの精度、既存データベースの質、変異の浸透率と発症率との関係、遺伝要因と環境要因、擬陽性への過剰対応、遺伝カウンセリング体制の充実、知らないでいる権利、小児検査と将来予測権、カルテの電子化に合わせたゲノム情報の保管、ゲノム情報保管コスト、治療法が未開発の場合、リスク・コミュニケーション技法の開発、偶発的所見の取扱い、ACMG勧告の取扱い、データ利用・シェア、バイオバンクとその国際連携、バンク試料の知的財産権、試料提供者への成果還元、プライバシーに関わる社会的情報と医学的データの分離、遺伝情報保護に対する法整備、バイオバンク運営体制整備、1,000ドルゲノム時代の市場へのインパクト、ゲノムに対する一般的理解促進、遺伝子差別禁止に関する国際協調、各種専門家の育成とキャリアパス、サポートシステム
31	GSの技術的問題、遺伝子型と表現型に関連した擬陽性、1,000ドルゲノム、未判読配列の分析・翻訳コスト、インフォームドコンセントに要する時間、患者のデータ保管、品質管理と標準化、臨床標準の確立、繰り返し配列の存在、ナノポア法による対応、シーケンサーの読み取りエラー、クラウドコンピュータ利用、フォローアップ検査による過剰対応、ACMG勧告、フォローアップのためのツール開発、熟練した遺伝学者・遺伝カウンセラーの不足、民族的な問題、遺伝子差別、プライバシーの保護、データセキュリティ、ESの利用によるコスト低減、遺伝子特許とMyriad裁判、医師の教育
32	診断の不確実性の減少、解釈されたGS情報の利用、繰り返し配列のシーケンシングが困難、質の高い参照データベースや、変異と疾患。生物学的機能・進化的保存を関連づけるモデル構築・公開、タンパク質コード領域以外での変異の意味づけ、偶発的所見に基づく検査の煩雑化とコスト増大、根拠に基づく臨床対応についての指針作成、ヒト遺伝子配列に関する医師の教育
33	コスト低減、変異と表現形質の関係解明(混乱要因の考慮)、研究・臨床データの適切な利用、取扱いガイドライン、臨床費用の削減
34	家系に関する情報収集、患者の表現型の体系的評価、医学文献・データベース探索、インフォームド・コンセント、シーケンス結果の評価、臨床的有效性向上、シーケンシング結果の解釈、遺伝学・インフォマティクスの知識向上、偶発的所見
35	変異と表現形質との関係について解明、Clinvar等の変異と疾病の関係についてのDBの充実、2次的所見の取扱い、遺伝子カウンセラーによる医師の支援、ESで読めない部分、シーケンシングのエラー率の改善、ESへの保険適用

(雑誌記事からのトピック抽出)

クリニカルシーケンシング関連記事として、2008 年から Nature、Science、Cell、JAMA、New England Journal of Medicine 及び Lancet 各誌に掲載された記事の中から、トピックを探索した。

目についたトピックとして、以下のものがあつた（文献は表 5-3）。

- ・シーケンサーの発達（次世代シーケンサーの発展による急激な解読コスト低下、ナノポア等新たなタイプのシーケンサーの開発等）
- ・シーケンサー開発への資金拠出（ヒトゲノムプロジェクト終了後の資金拠出、X 財団賞による競争促進等）
- ・シーケンサーの精度（次世代シーケンサーの性質から来る解読の限界等）
- ・変異と疾患の関係（関係究明の限界、多くの遺伝子が存在、オッズ比が低い等）
- ・標準化・認可（解読結果が不正確、解読・記載方法の標準化、FDA の次世代シーケンサーの認可等）
- ・データの保管（クラウド利用等）
- ・個人情報の保護（公開ゲノムデータからの個人特定例、参加者へのインフォームドコンセント、収集データの利用等）
- ・解読データの共有、データベース化（NIH 資金によるゲノムデータの公開・共有等）
- ・医療情報との統合（米国精密医療イニシアチブ）
- ・中国 BGI（大量のシーケンサーを配備、若手を利用して大規模解読・解析）
- ・米国遺伝情報差別禁止法（GINA）（保険加入や雇用の際の遺伝子差別禁止）
- ・米国遺伝臨床学会（ACMG）の勧告（偶発的所見の返却）
- ・米国 Myriad 社裁判（遺伝子特許の取扱い）

記事には、editorial 等著者が無記名のものや、また著者名の記載はあっても所属は省かれ、PubMed にも収載されていないものも少なからずあつた。しかし、そのような記事はむしろ科学と社会との接点に関して取り上げたものが多く、今回の目的にとっては役立つものと考えた。中でも、具体的な施設、制度、裁判等について大きな話題になっている場合もあつた。

表5-3 科学誌から抽出されたトピック毎の記事・論説

トピック	発行年	雑誌名	Vol.	p	Title	
シーケンサーの発達	2008	Nature	456	23-25	Standard and pores	
	2008	Cell	132	721-723	Next generation sequencing: The race is on	
	2009	Nature	457	768-769	Genome sequencing: The third generation	
	2011	Nature	470	155	Gene reading steps up a gear	
	2011	Nature	471	425	Genome builders face the competition	
	2011	Nature	475	278	Chip chips away at the cost of a genome	
	2012	Science	336	534-537	Search for pore-fection	
	2012	Science	336	976-977	Single-cell sequencing tackles basic and biomedical questions	
開発への資金拠出	2014	Science	343	829-830	DNA sequencers still waiting for the nanopore revolution	
	2013	Nature	497	535	Overtaken by events	
	2013	Nature	497	546-547	Tepid showing for genomics X prize	
シーケンサーの精度	2014	Nature	507	273-274	How to get ahead	
	2014	Nature	507	294-295	The \$1,000 genome	
	2013	Nature	501	263-268	The genome jigsaw	
変異と疾患の関係	2008	Nature	456	18-21	The case of the missing heritability	
	2008	Science	319	1754-1755	With new disease genes, a bounty of questions	
	2009	Nature	461	712-714	Hit or miss?	
標準化・認可	2012	Nature	487	406	Error prone	
	2013	NEJM	369(25)	2369-2371	First FDA authorization for next-generation sequencer	
	2013	JAMA	310	248-249	Alliance aims for standardized, sharable genomic data	
	2015	JAMA	313	669-670	Genetic testing and FDA regulation: Overregulation threaten the emergence of genomic medicine	
データの保管	2013	Nature	498	255-260	The big challenges of big data	
個人情報保護	2008	Science	321	1278	Whole-genome data not anonymous, challenging assumptions	
	2013	Nature	493	451	Genetic privacy	
	2013	Nature	498	139	Be prepared for the big genome leak	
	2013	Science	339	262	Genealogy databases enable naming of anonymous DNA donors	
	2013	Science	339	275-276	The complexities of genomic identifiability	
	2013	Science	339	321-324	Identifying personal genomes by surname inference	
	2013	Science	340	1388-1389	Agency nikes deCODE's new data-mining plan	
	2015	Science	347	501-503	Trust me, I'm a medical researcher	
	解読情報の共有 データベース化	2008	Nature	455	1,014	Accessible genomes move closer
		2008	Nature	456	11	How to get the most from a gene test
2010		JAMA	303	1685	NIH launching genetic test registry	
2012		Nature	487	282-283	Gene data to hit milestone	
2012		Nature	490	143-144	Share alike	
2012		Science	335	651-653	The visionary	
2013		Nature	494	156-157	Data barriers limit genetic diagnosis	
2013		Nature	498	16-17	Geneticists push for global data-sharing	
2013		Nature	503	165-166	Data deadline	
2014		Nature	508	451-453	Gather and use genetic data in health care	
精密医療 医療情報との統合	2014	Nature	514	282	Giant gene banks take on disease	
	2015	Nature	347	817	NIH plots million-person megastudy	
	2015	Science	517	540	Precision-medicine plan raises hopes	
	2015	JAMA	313	1089-1090	Precision medicine: The future or simply politics?	
	2015	NEJM	372(3)	201-202	Sharing individual patient data from clinical trials	
中国BGI	2015	NEJM	372(9)	793-795	A new initiative on precision medicine	
	2010	Nature	464	22-24	The sequence factory	
	2011	Nature	475	436-437	Genome giant offers data service	
	2012	Nature	489	485-486	China buys US sequencing firm	
	2012	Science	335	516-519	China's sequencing powerhouse comes of age	

表5-4 キーワード・トピックスからのクリニカルシーケンシングの普及要件の分類

安全性		(なし)	
(ELSI)	個人情報の保護(セキュリティ)	個人情報の保護、データセキュリティ、個人のゲノム情報の保護、データの匿名化、遺伝情報保護に関する法整備	
	遺伝子差別	米国遺伝情報差別禁止法(GINA)、保険加入、保険業者によるデータ利用、雇用との関係、社会の支援、遺伝子差別禁止に関する国際協調	
	偶発的所見	ACMG勧告、偶発的所見の区分に応じた取扱い、返却すべき遺伝子変異のリスト、患者の知らないでいる権利、治療法が未開発の場合、検査の煩雑化とコスト増大、小児検査と将来予測権	
有効性	正確性	機器固有の問題	シーケンサーの精度、機器固有のエラー、シーケンシングエラー率の改善、繰り返し配列の存在、技術・精度等の限界
		原因変異の特定と生物固有の問題	変異と疾患の関係、遺伝子と環境の関係、変異の浸透度と発症率の関係、遺伝子型と表現型に関連した偽陽性、効果の少ない多数の変異の存在、変異と分子・シグナル経路の関係把握、ネットワーク生物学の発展、ドライバー変異の特定家系に関する情報収集、患者数の少ない疾患とバスケット試験、がんでの変異の多様性、がんでの各種細胞の混在と単細胞でのシーケンシング、遺伝子領域・タンパク質コード領域以外の原因、薬効との関係、抗がん剤抵抗性の出現
		オミックスによる信頼性向上	慢性疾患対応等での各種オミックス(トランスクリプトーム、エピゲノムシーケンシング・解析等)を利用した総合的分析、大規模プロジェクト実施
	医療データとの統合、精密医療	医療データとの統合、精密医療、電子健康記録との統合利用、遺伝子型と表現型の国際情報共有、バイオバンク運営体制整備、バンクの国際連携、バンク試料の知的財産権、試料提供者への成果還元	
	迅速性	シーケンシング速度の迅速化	シーケンサーの発達、シーケンサー開発への資金拠出、検査の迅速化
目的性	新たなシーケンサーの開発	シーケンサー開発への資金拠出、1分子シーケンサー、ナノポア法、単細胞シーケンシング	
利便性	技術開発	機器のユーザーフレンドリー化と自前でのシーケンシング・自己検査	
	外注(環境整備)	シーケンシング外注	
	医師と患者との関係	患者のインフォームド・コンセント、それに要する時間、インフォームド・デジション、結果の患者への返却とその後の措置、判断の共有、十分知識を有する専門家からのデータ返却、患者の不安除去、患者・家族の教育・啓蒙、ゲノムに対する一般的理解促進、専門家・ステイクホルダーの協力教材開発、変異・偽陽性への過剰対応、患者カウンセリング・結果返却等対応モデル、指針作成、リスク・コミュニケーション技法の開発	
経済性	技術	シーケンシングコストの低減化	シーケンサーの発達、シーケンサー開発への資金拠出、1シーケンシングコストの低減化、1,000ドルゲノム、市場へのインパクト、データ(特に未判読配列)の分析・解釈のコストの低減、他の遺伝子検査とのコスト比較、ESの利用によるコスト低減
		環境整備	保険適用 シーケンシングへの保険適用
	遺伝子特許への対応	Myriad裁判、遺伝子特許プール	
検査制度・基準	標準化・認可	標準化・認可、臨床シーケンシングのガイドライン・プロトコル作成、第三者評価、臨床検査機器としての厳正な評価、認可されたGS検査の欠如、CLIA、GSの保険償還、定期的なラボ評価、がんでの標準検査手法確立、試料の質、参照試料・ゲノム開発、データ標準化・フォーマット化、臨床で使いやすい解析ツール(遺伝子注釈ソフト等)開発・標準化、パイオインフォマティクスツールの限界把握	
施設等整備	施設	中核地点整備	中国BGI、データ加工・分析のための高出力施設のリソース利用
	データ	データの保管	データの保管、臨床・疫学データの大量産生・蓄積、長期データ保存の必要性、ゲノム情報保管のコスト、クラウド利用、
		シーケンシング情報の共有・DB化	シーケンシング情報の共有・DB化、DB作製・利用、ゲノムデータの研究利用と所有権
DBの向上	変異レポートリー不足、DB不完全・不正確、DBの質向上(Clinvar等)、臨床用変異標準DB樹立、民族的な問題		
人材育成	医師の育成		遺伝学専門医の制度化、医師不足、医師の教育(研修医への分子病理学教育、医学部でのゲノミクス教育)
	医師を支援する人材育成		患者に説明する専門家育成、ライセンスの必要性、遺伝カウンセラーによる医師支援
	パイオインフォマティクス育成		解析・解釈のための多様な人材育成、臨床系・アカデミック系の多様なパイオインフォマティクス育成

注: 斜体文字、下線付きはトピック(表5-3)、他はキーワード(表5-2)より。

ACMG勧告	2013	Science	339	1507-1508	Return of unexpected DNA results urged
	2013	Science	340	1047-1048	Ethics and genomic incidental findings
	2013	Science	340	1049-1050	Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics
	2013	JAMA	310	365-366	Reporting genomic sequencing results - incidental but not exceptional
	2013	JAMA	310	367-368	Mandatory extended searches in all genome sequencing - "Incidental Findings" patient autonomy, and shared decision making
	2013	JAMA	310	369-370	Return of secondary genome findings vs Patient autonomy - implications for medical care
	2013	JAMA	310	795-796	Revealing the incidentalome when targeting the tumor genome
GINA	2008	Nature	453	9	Genetics bill cruises through senate
	2008	NEJM	358(25)	2661-2663	Keeping pace with the times - The genetic information nondiscrimination act of 2008
	2008	JAMA	299(21)	2493	Congress passes bill to ban discrimination based on individuals' genetic makeup
	2015	NEJM	372(5)	397-399	GINA, genetic discrimination and genomic medicine
Myriad裁判	2010	Nature	463	413	Lawsuit rekindles gene-patent debate
	2010	Nature	464	957	Testing time for gene patents
	2010	Science	328	153	Cancer gene patents ruled invalid
	2010	Science	330	746	Amicus brief unfriendly to gene patents
	2010	Lancet	376	314-315	The double-helix derailed: the story of the BRCA patent
	2010	NEJM	362(20)	1855	Gene patenting - Is the pendulum swinging back?
	2012	Science	337	277-278	U. S. appeals court hears gene patent arguments
	2012	Science	338	745-747	Law and science collide over human gene patents
	2012	Lancet	379	300	BRCA patent dispute may head to US supreme court
	2013	Nature	498	273	Sharing information is preferable to patenting
	2013	Nature	498	281	Myriad ruling causes confusion
	2013	Science	340	421	In a flurry of metaphors, justices debate a limit on gene patents
	2013	Science	340	1387-1388	Supreme court rules out patents on 'Natural' genes
	2013	Science	341	137-138	Moving beyond "Isolated" gene patents
2013	JAMA	310(4)	357-359	Supreme court rules against gene patents	
2013	Lancet	382	495-496	Gene patents remain controversial in biomedical research	
2014	Nature	510	198	Cancer-gene data sharing boosted	
2014	Nature	513	147	Genetic rights and wrongs	

5. 3. 2 クリニカルシーケンシングの普及要件の設定

5. 3. 1の結果を踏まえ、第4章で構築した臨床検査の一般的普及要件をクリニカルシーケンシングに適用することとした。

このため表5-2で抽出したキーワードと、表5-3で抽出したトピックについて、臨床検査の一般的普及要件に当てはめていくこととする。個々を見比べた上で、重複するもの、関係の深いものは1つの小グループとしてまとめる。そして一般的な普及要件には分類しきれないものは、クリニカルシーケンシング独自の普及要件（評価項目）として新たに分類することとする。

この結果が表5-4である。その特徴は以下のようにまとめられ、これを模式的に整理すると図5-2のようになる。

- ・安全性については、一般的な臨床検査の普及では検査時の苦痛、検査の侵襲性、検査による副作用といった、いわゆる身体への影響や安全が要件となる。だが今回のクリニカルシーケンシングでは、そのような身体的安全性について、キーワードとして該当するものはなかった。これは、今回はクリニカルシーケンシングの普及のための課題抽出を目指したが、その検査においては血液、唾液、スワブ等による採取のため、かかる身体的安全性については特段の問題はなく、課題とはならないということだと思われる。
- ・クリニカルシーケンシング特有の課題として、個人情報保護・データの漏えい防止というセキュリティ面、また疾病等に関する遺伝子情報を用いることによる遺伝子差別、さらに検査により想定された以外の変異が見つかる、すなわち偶発的所見という課題があることが示された（もっとも偶発的所見は放射線検査等でも見られるが、複雑さ・困難さはシーケンシングの方が大きい）。これらは、技術の持つ負の側面も配慮しつつ、社会、文化、倫理とのかかわりの中で考慮していくべき、課題であり、特に生命科学においては、ELSI (Ethical, Legal and Social Issues)⁸³ⁱ⁾として位置付けられているものである。本観点については、クリニカルシーケンスにおいては、技術面での対応と環境面特に制度による対応が必要となるようであり、今後、ELSIとい

ⁱ 研究の進行に伴って生じる生命・身体への取扱いについての倫理的、法的、社会的議論を検討する活動のこと。ヒトゲノム計画で研究予算の一定割合がこの領域の検討に割り当てられた。以降、脳研究、再生医学等の大型プロジェクトと並行して、該当する技術がもたらす社会的懸念を特定し、かつ対応を検討するための活動が並置されるケースが目立つ。

う枠組みとして、クリニカルシーケンシング用の独自の普及要件（評価項目）として位置付けることとする。

- ・有効性については、正確性の面では、一般的な臨床検査の普及では機器や検査手法の改良といった、技術開発が主なものとなる。だがクリニカルシーケンシングの場合、技術開発を行っても克服できない、いわゆる生物学的限界という固有の問題がある。このためクリニカルシーケンシングを補強・強化するためオミックスその他の医療・健康・環境等のデータをもとに判断する必要があり、そのためのデータの保管やデータベース整備等の環境整備面での対応が必要となるようである。
- ・目的性としては、一般的な臨床検査の普及においてみられるような、何らかの目的、すなわち既存検査とのすみ分け、生命にとって重大な検査、治療法の存在といったものに該当するキーワードが見られなかった。ただ、要件としては既に満たしている可能性もあり、これについては後に分析する。なお、既存の検査とのすみ分けを行えるような機器の開発についてのキーワードは見られた。
- ・利便性については、ユーザーフレンドリーな小型機器の開発と外注という選択肢があるのは一般の臨床検査の普及と同じだが、クリニカルシーケンシングの場合、特に医師と患者との関係に大きな労力や時間が必要となる。判定すべき疾病の種類が増えれば増えるほどそのための労力や時間は増え、より簡便にできるための技術面や環境整備面での対応が必要になる。

図5-2 クリニカルシーケンシングの普及要件

普及要件		技術	環境整備			その他の活動
			制度	施設等	人材	
安全性						業者による 宣伝・働き かけ 医療機関の 自助努力
ELSI	個人情報保護					
	遺伝子差別					
	偶発的所見					
有効性	正確性	技術開発（生物学的限界あり） オミックス・他の医療データとの融合		データの 管理利用		
	迅速性					
目的性	従来検査とのすみ分け					
	生命とのかかわり・治療法の存在					
利便性		小型化・ユーザーフレンドリー化	医師と患者の関係 外注			
経済性		低価格の機器開発 検査料の低減化	保険償還等	特許		

- ・ 経済性については、クリニカルシーケンシングの普及に特徴的なものとして遺伝子特許がある。特許保有者に検査が独占され、高額な検査料がかかると普及が阻害される可能性がある。
- ・ 一般の臨床検査の普及においてはほとんど配慮がなされていなかった試行・実証施設であるが、これは単にシーケンシングの試行だけでなく、データベース化等も含め、シーケンシングにより得られたデータの管理や利用、また人材育成等も含めた拠点整備といった、広い意味での施設・設備整備を要件として考える必要がある。
- ・ その他の活動としては、業者による宣伝・働きかけ等のマーケティング活動や、医療機関の自助努力があると考えられるが、今回の分析では特にこれに関し言及した文献は見られなかった。新規臨床検査の一般的普及要件とそれほど違いがないというのがその理由かもしれないが、明確ではない。ただ、今回の検討では主としてクリニカルシーケンシングを普及させるための行政的な方策（その支援による技術開発も含め）を中心にすることもあり、今後の検討では、その他の活動については特記しないことにする。

5. 3. 3 事例の適用による検証

クリニカルシーケンシング用の普及要件を、クリニカルシーケンシングのうち、現段階でも既に普及している新型出生前検査に適用する。

新型出生前検査は、妊娠 10～20 週の妊婦の血液検査をすることで、胎児に染色体異常があるか否かを検査するものである。近年、妊婦の DNA の一部がセルフリー、すなわち細胞から離れて漂っていることが発見されたが、それを用いて DNA を最新の技術で検査するものである。これは、その性質から無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) 又は母胎血胎児染色体検査とも呼ばれる。現在、日本では 3 つの染色体異常、すなわち 13 番、18 番又は 21 番の染色体がトリソミー (3 倍体) になっているか否かの診断のみが対象になる。(このうち 21 番の染色体異常から発症するものはダウン症と呼ばれる。)

検査は具体的には、母体の DNA に混ざっている胎児の DNA を調べることで行われる。胎児の染色体には母親と父親由来の染色体が含まれ、それが相同組換えを起こしているので母体の染色体とある程度容易に区別できるⁱ。

この新型出生前検査については、現在、保険診療の対象になっていない。また同検査はあくまでスクリーニング検査であり、診断を確定させるためには絨毛染色体検査ⁱⁱや羊水染色体検査ⁱⁱⁱを受けなければならない。それにもかかわらず、同診断は普及してきており、全国で相当数の病院で実施されている⁸⁴。その背景には何があるだろうか。

まず安全性としては、同検査は採血のみで行われるため、基本的にほとんど痛みを伴わない。これは妊婦の腹部に注射針を挿入して胎児の細胞等を採取する絨毛染色体検査

ⁱ 同検査にはシーケンサーが用いられる。通常はシーケンシングを行うと塩基配列が決定できるが、誤りも多く、正確に決定するには何度も繰り返してシーケンシングを行わねばならない (ディープシーケンシングと呼ばれる)。だが、新型検査の目的としては染色体が 3 倍体になっているか否かを調べればよいだけなので、繰り返して調べなくとも判定ができる。たとえば胎児の通常の染色体が母体の染色体の 10% だけ含まれているとしたら、トリソミーの場合はそれが 15% 含まれていることになり、量的に比較すればよいことになる。

ⁱⁱ 妊娠 11～15 週に行われるもので、超音波検査で胎盤の位置を確認しつつ、子宮頸部にカテーテルを挿入したり、妊婦の腹壁に針を挿入したりして絨毛を採取し、それを培養して染色体の数や構造を調べるものである。これにより染色体の数異常、欠損、転座等、染色体疾患全般について 99.7% の感度で調べることができるが、一方でそれによる流産の確率は 1% ほどになる。

ⁱⁱⁱ 妊娠 15 週以降に行われるもので、子宮の羊水中に浮遊している胎児由来の細胞を採取して、その染色体診断や遺伝子診断を行うものである。このためにはまず超音波検査で胎児の位置を確認し、そこに長い注射針を刺しての採取が必要となる (羊水穿刺とよぶ)。この結果、染色体疾患の感度は 99.9% にもなる。一方、穿刺により破水、出血、子宮内感染当による流産の確率が 0.3% ほどになる

や羊水染色体検査が流産の可能性があるのに比べ、はるかに安全である。

また、身体的安全性以外の安全性、すなわち個人情報の保護、遺伝子差別、偶発的所見については、デープシーケンシングを行わず、染色体レベルでの分析になるため、その対応も従来の検査法と同程度の配慮となる。

次に有効性として、感度ⁱが 99.1%と相当高く、絨毛染色体検査や羊水染色体検査の 99.9%と比べても見劣りしない。(ただし陽性的中率は年齢により変化し、たとえば 30 代では 60%程度にしかない。) このため、新型出生前検査で陰性であれば確定検査を受ける必要性はほとんどなくなる。結果的に不要な検査による流産のおそれをなくすることができるわけである。また、結果は遅くとも 12 日後までには通知されるようであるが、その後他の確定検査を行うと時間がかかるため、中絶の選択肢を残すなら早めに検査を受ける必要がある。

このような特徴を持つため、新型出生前検査をスクリーニングに利用することにより、目的として他の手法とのすみ分けはできる。

また利便性として、新型出生前検査は基本的に採血で、(それを外注として検査に出すだけなので、) 医療関係者にとって技術面での負担は軽い。さらに患者への説明については、染色体レベルでの診断であるため、他の検査とほぼ同等といえる。(このため、そのための人材育成も他の検査の場合と同等。)

また経済性について。新型出生前検査は、上述のように現在保険対象とはなっておらず、コストは約 20 万円かかる。一方、絨毛染色体検査も羊水染色体検査も保険適用はなく、前者は 10~20 万円、後者は 12 万円~15 万円かかる。上述のように新型出生前検査陰性で代替できるとしたらコストは既存検査とほぼ同等といえる。

また、施設等整備に関しては、同検査を行う医療機関は日本医学学会の認可というお墨付きを受けており、一定レベルの診断を下すことができるようになっている。

そして、この出生前検査の優位性(及び生命倫理的な問題点)はマスメディアを通じ広く報道されたが、それがリスクを持つ人々の大きな関心を呼び、それがこの技術の普及につながった面もあるだろう。

ただ、保険適用のないこのような検査が、高額にもかかわらず普及しているというこ

ⁱ ある病気の検査を行う時、実際にその病気に罹患している者のうち陽性と出る割合を感度といい、検査で陽性と出た者のうち、実際に病気に罹患している人の割合を陽性的中率という。検査をスクリーニングとして利用する場合、陽性的中率はある程度低くてもよいが、感度は 100%に近いことが求められる。

とを考える必要もある。すなわち、コストを単純に値段だけから高いと結論付けるわけにはいかない。もし染色体異常児が生まれたとして、それに伴う育児のためのコストや精神的な苦勞を考えれば、あらかじめ正確に予測しておくことはコストに見合うかもしれない。(そのような考え方には生命倫理的な懸念があり、また近年は遺伝的障碍児に対する公的支援が充実しているが。) すなわち、当事者にとってはそれを補うだけの安全性や臨床的な意義があるということであろう。

以上をまとめると、新型出生前検査については表5-6のような評価になる。同検査は有効性(正確性)の点では既存の検査方法に劣り、また経済性の観点でもやや高価格であるが、極めて安全性は高く、また目的性として、既存の検査方法とのすみ分けにより、またその他の活動(メディア)による周知により普及が進んだと考えられる。

特にこの場合、シーケンシングを染色体数の違いを見るために利用しているため、クリニカルシーケンシングの普及にとって必要となる要件(特殊評価項目)、すなわち個人情報保護、遺伝子差別、偶発的所見、医師の負担、遺伝子特許、データの管理・利用、人材育成・整備について(従来の遺伝子検査とは異なる)特別の配慮を行う必要がなかったことが大きい。それゆえ、一般的なクリニカルシーケンシングに対しては、かかる特殊評価項目について改めて分析していく必要がある(次項以下)。(ただし新型出生前検査も、将来的にディープシーケンシングにより詳細な検査を行うことになれば、これらの評価項目についても改めて対策を講じる必要が出てくると考えられる。)

なお、マスメディアで報じられたことによりかえってそれが宣伝になったこともあり、この点はクリニカルシーケンシングの普及に際し考慮する必要があるかもしれない。

少なくとも今回○の付せられた安全性、目的性(うち従来検査とのすみ分け)、利便性(うち技術面)、施設等整備(うち拠点整備)及びその他の活動は新型出生前検査の普及要件となっている可能性がある。

新型出生前検査		
比較対象	絨毛検査・羊水検査	
安全性	○	
ELSI	個人情報の保護	△ 詳細分析は行わず
	遺伝子差別	△ 詳細分析は行わず
	偶発的所見	△ 詳細分析は行わず
有効性	正確性	△? 擬陽性率は高いが感度は同等
	迅速性	△
目的性	△	スクリーニングに利用
利便性	技術面	○ 血液採取によるため簡便
	外注と医師の負担	△ 詳細分析は行わず
経済性	技術面	△
	保険適用等	△ なし(従来法もなし)
	遺伝子特許	△ 詳細分析を行わなければ抵触せず
検査制度・基準	△	
施設等整備	拠点整備	○ 実施機関を指定
	データの管理・利用	△ 詳細分析は行わず
人材整備・育成	△	詳細分析は行わず
その他の活動	○	マスメディアによる宣伝
普及	医療機関	○
	健康診断等	—

5. 4 考 察

ここでは臨床検査の一般的普及要件から、各種文献調査に基づき抽出されたキーワード・トピックを用いてクリニカルシーケンシング用の普及要件（評価項目）として加工した。これを **input** とし、一方で既に普及しているクリニカルシーケンシングである新型出生前検査を **output** とし、それを適用し、各要件の重要度や要件間の関係を検証した。

課題として、かかるクリニカルシーケンシングの普及事例としてはこの 1 件しか見つけられず、普及要件の検証のためには十分ではなかった。特に、新たに追加された ELSI 等の要件（評価項目）については、個別の評価を行うことができず、要件の必要度を定めることができなかった。

また出生前診断自体も現在臨床研究の位置づけになっているため、実際に適用することの是非については議論があると思われる。

ただ、最初に述べたように、実際には高齢の妊婦のうち相当数のものが本検査をスクリーニング利用していることも分かってきており、当初の定義（患者を限定せず、希望すれば当該医療を受けられる状態）に則れば、普及の状態にはあると言える。

なお、今回分析したクリニカルシーケンシング普及のための諸要件のうち、安全性、目的性（うち従来検査とのすみ分け）、利便性（うち技術面）、施設等整備（うち拠点整備）及びその他の活動は従来検査と同等以上になっていることが必要である可能性がある。このうち、従来検査の事例適用の際に必ずしも必要ではなかった安全性、利便性（うち技術面）を除く、目的性（うち従来検査とのすみ分け）、施設等整備（うち拠点整備）及びその他の活動については、クリニカルシーケンシングの普及方策を評価する上で、その重要度を考慮に入れることとする。

第6章 クリニカルシーケンシングの普及方策の導出と検証

6. 1 背景及び目的

ここでは、設定したクリニカルシーケンシングの普及要件を用いて、比較分析 (comparative analysis) (米国との比較、従来の遺伝子検査との比較、研究との比較) を通じ、日本においてクリニカルシーケンシングを普及させるための方策を導出する。

それらを一定の基準で得点付けをすることにより、これまで主張・要請がなされていたクリニカルシーケンシングの普及のための各種提案について、一つのプライオリティ付けを試行する。

また、既存の国の報告書と比較することにより、普及要件の妥当性について検証する。クリニカルシーケンシングの普及の必要性の高まりに応じ、実際の行政の場においても、それに関し検討する動きが出てきており、そのいくつかは報告書として取りまとめられている。それらで実際に提示された施策と本研究の普及要件・方策との比較により相違点を分析し、それにより本研究で導出した普及要件・方策の妥当性を検証する。

6. 2 方法

全体としては、図6-1の手順に従い行う。

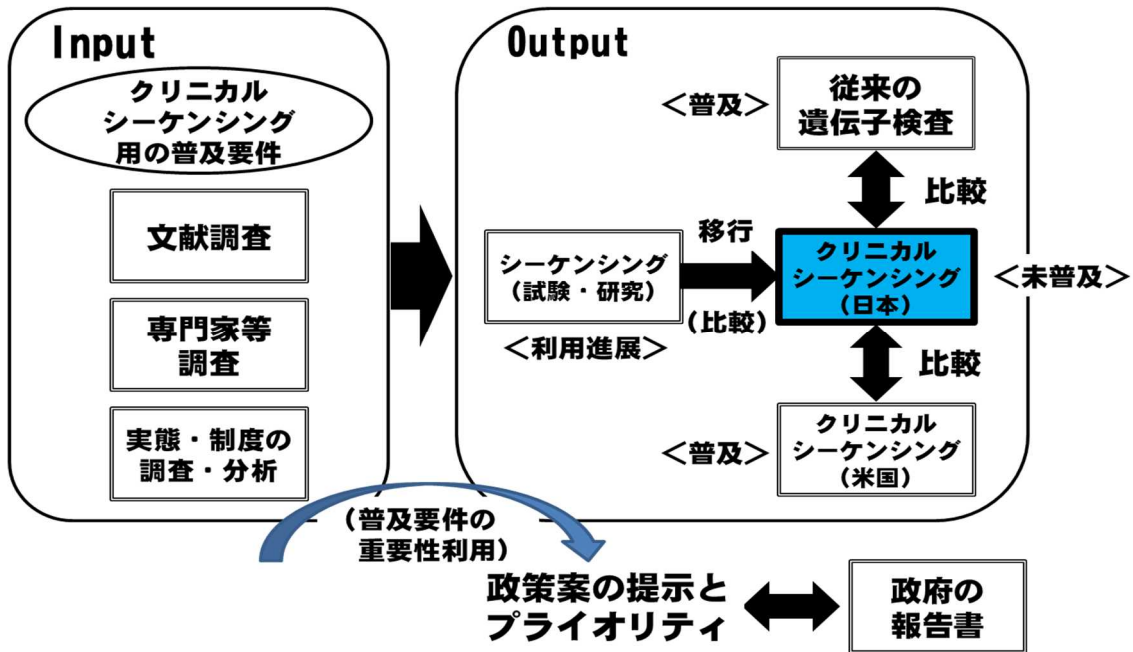


図6-1 クリニカルシーケンシングの普及方策の導出と検証

① クリニカルシーケンシングの普及についての関係者からの意見聴取等 (文献調査)

クリニカルシーケンシングの普及の要件毎に、これまで調査に用いた関連論文(表1-2、1-3)や関連記事(表5-3)のほか、各要件に関係あると考えられる文献を収集し、要件毎に分類し、分析に用いる。

(専門家等からの意見聴取及び普及要件毎の分類)

クリニカルシーケンシングの普及要件の各々について、より詳細な内容を把握するため、関係者(研究者(各種部門にわたる)、業界関係者、各省庁政策・規制担当者等)から意見聴取を行う。

聴取した意見については要件毎に分類・整理する。

(実態・制度の調査)

日本・米国のクリニカルシーケンシングの実態や関連する制度の状況等について、この他インターネット、審議会等を通じて入手した資料から分析する。なおその際、以下のことに留意する。

- ・日米の法令・制度・グラント等でどのような措置がなされているか。
- ・日本独自の社会や文化がその実現を阻んでいる可能性があるか。

② 比較分析の実施と普及方策の導出

普及要件毎に、以下のような枠組みで分析を行う。

(文献調査結果、専門家等調査を踏まえた上で)

- 1) 全体状況と課題
- 2) 米国のクリニカルシーケンシングの状況
- 3) 従来の遺伝子検査の状況
- 4) 研究（シーケンシング）の状況
- 5) 比較分析（comperative analysis）
 - ・米国と日本のクリニカルシーケンシングの比較
 - ・（日本における）従来の遺伝子検査とクリニカルシーケンシングとの比較
 - ・研究でのシーケンシングとクリニカルシーケンシングとの比較

(実施方法)

要件毎に、対照としたものに比較した日本のクリニカルシーケンシングの状況を○×△で判定する。

判定基準としては、各要件において1)～4)の状況・事実関係を踏まえた場合、日本でのクリニカルシーケンシングが、対象としたものに比較して、技術的に遅れていたり、制度面で不備なところがあったり、クリニカルシーケンシング特有の事情・位置づけにより、同要件の達成に困難が伴う場合（逆に対照側が特有の事情・位置づけにより同要件の達成が容易である場合）等は×を付す。逆に対照と比較して技術的に進んでいたり、制度が整備されているならば○を付す。それらが同等である場合は△とする。

(ただし、研究であるcは「普及」という観点からは、臨床検査の普及とは性格が異なり、研究での普及を明確に判断する基準は設定していない。研究は臨床の前段階として、研究での利用の進展が臨床での普及に移行していくということであり、研究との比較はあくまで参考としての扱いとする。)

なお、今回の判定は収集した情報・知見の範囲内という条件付きの判定であるが、その上でも、判定のために十分な情報が得られていない場合は判定を行わないこととする。

6) 普及方策案の導出

5)の比較分析を踏まえ、日本のクリニカルシーケンシングに関し、不備な部分を克服できる可能性がある普及方策案を導出する。(各要件について、技術面、環境整備面(制度、資金)等で対応が必要なものを抽出する。)

③ 要件・普及方策のプライオリティ付け

要件毎の検討から得られた事項を比較検討しつつ、以下の分析を行う。

要件	方策	米国	従来	研究	粗点	加點	合計点	優先度	
安全性		△	△	△	0	0	0	C	
	ELSI	個人情報の保護	○	×	×	3	0	3	B
		遺伝子差別	×	×	×	5	0	5	A
		偶発的所見	×	×	×	5	0	5	A
有効性	正確性	△	×	×	3	1	4	A	
		やや			4	1	5	A	
	迅速性	△	×	×	3	0	3	B	
目的性	目的性になりうるもの	×	×	×	5	0	5	A	
	治療法の開発・認可	×	○	△	2	1	3	B	
利便性	技術面	△	△	△	0	1	1	C	
	外注・医師の負担	×	×	×	5	0	5	A	
経済性	技術面	△	×	×	3	0	3	B	
	保険適用等	×	×	×	5	1	6	S	
	遺伝子特許	—	—	—	—	—	—	—	
検査制度・基準		×	×	×	5	1	6	S	
施設等整備	拠点整備	×	×	×	5	1	6	S	
	データの管理・利用	×	×	×	5	0	5	A	
人材育成		×	×	×	5	0	5	A	

(普及を考える上で対照と比べ)○:進展 △:同等 ×:すべき点あり S:6 A:5~4 B:3~2C:1~0

まず、各要件がクリニカル・シーケンシングの普及にとってどの程度の障害となっているかについて、

- (a) 米国と比較した日本での適用の困難さ
- (b) (日本における) 従来の遺伝子検査と比較したクリニカルシーケンシングの困難さ
- (c) (日本における) 研究と比較した臨床適用の困難さ

を基本に、普及方策についてプライオリティをつける。

この場合、上述のように直接臨床どうしで比較する (a) と (b) は参考扱いとしての (c) より重みをつける。(表6-1はあくまで試行例であるが、まず(a)と(b)が×をそれぞれ2点、(c)の×を1点とする。)

また、普及要件そのものが他と比べ重要度が高いと位置付けられたもの(臨床検査の普及要件やクリニカルシーケンシングの普及要件の検討により導かれたもの)には

重みを付ける（表6-1では1点追加している。）

その結果を点数により施策のランク付けを行う。

（表6-1ではS：6点 A：5～4点 優先度B：3～2点 C：1～0点
としてランク付けしている。）

④ 政府の報告書との比較

クリニカルシーケンシングの普及要件や普及方策を、検討・公表されている国の類似の普及方策との比較を行い、整合性について分析する。

比較材料としては以下の2つを用いる。

- ・「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」⁸⁵（平成27年7月）
- ・「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」⁸⁶（平成29年6月）

これら2報告に関し、本研究の普及要件・方策との比較により相違点を明らかにし、そこから本研究での普及要件の妥当性について分析する。

⑤ 体制・制度の在り方の提案

普及方策を踏まえた上で、今後日本でのクリニカルシーケンシングでの必要な体制・制度の在り方等について考察・提案する。

6. 3 結果

6. 3. 1 専門家からの意見の各要件別分類

表6-2に、インタビュー等を実施した専門家のリスト及びその選定理由を示す。各専門家の選定に際し、クリニカルシーケンシングの要件・評価項目を全体としてカバーできることを目指した。特に、ゲノムシーケンシングを含む臨床検査室を運営していたり、コホート研究の実施に関与したりしている専門家（表6-2のアルファベット文字横に◎を付した者）により、各種要件・評価項目を概ねカバーできることを期待した。

また、クリニカルシーケンシングに特徴的な項目のいくつか（オミックス関係、偶発的所見関係、特許関係、データの管理・利用関係）については、特にその専門家（表6-2のアルファベット文字横に●を付した者）から意見を聴取することとした。（ただし個人情報保護及び遺伝子差別に関しては（特にそれに特化した目的での）専門家へのコンタクトが叶わなかった。）

なお、かかる専門家の大部分は著者自身が過去、講演会やシンポジウム、文献等で複数回、目にした者から選定したが、その一部はスノーボール方式で実施した。そして、研究者（自然科学、社会科学）、医師、行政関係者、産業界（シーケンサー提供機関、シーケンシング受託業者、業界団体）と幅広い観点から選定することとした。

記号	番号	対象とした理由	インタビュー/メール	主要実施日
●	A	プロテオーム専門家	イ	2010/6/9
●	B	メタゲノム専門家	イ	2010/10/19
●	C	トランスクリプトーム専門家	イ・メ	2012/1/20
●	D	〃	イ・メ	2012/1/20
◎	E	ゲノム医学専門家(大規模臨床遺伝子検査室運営)	イ・メ	2014/7/22
	F	ゲノム医学専門家	イ・メ	2014/7/10
●	G	プロテオミクス専門家	イ	2014/7/30
●	H	バイオ知財専門家	メ	2014/8/7
	I	国内シーケンシング受託企業関係者	イ	2014/8/8
	J	〃	イ	2014/8/8
	K	政府ライフサイエンス政策関係者	イ	2014/8/14
	L	HGPや当時の日本の状況に詳しい専門家	イ	2014/8/25
●	M	知的財産専門家	イ	2014/7/10
◎	N	ゲノムコホート・社会科学専門家	イ	2014/9/2
◎	O	ゲノム医学専門家(拠点形成に関与)	メ	2014/9/4
	P	大規模ヒトゲノム解析専門家	イ	2014/9/5
	Q	〃	イ	2014/9/5
	R	遺伝子検査標準専門家	イ	2014/10/29
	S	バイオインフォマティクス専門家	イ	2015/2/25
◎	T	がんゲノム専門家	イ	2015/5/19
	U	シーケンサー企業関係者	イ	2015/6/4
	V	日本独自のシーケンサー開発専門家	イ	2015/6/15
◎	W	大規模コホート関係専門家	イ	2015/6/22
◎	X	〃(バイオメディカル情報解析)	イ	2015/6/22
◎	Y	〃(認定遺伝カウンセラー事務局)	イ・メ	2015/6/22
海外関係	a	世界最大のシーケンシング機関代表	イ	2012/2/20
●	b	米国ACMG勧告関係専門家	メ	2014/5/15
●	c	〃	メ	2014/5/15
◎	d	英国大規模ゲノムプロジェクト関係専門家	イ	2015/6/4

その意見を分類したものを表6-3に示す。

表6-3 専門家から聴取した意見の各課題別分類	
<クリニカルシーケンシングの状況>	
(海外の状況)	
<ul style="list-style-type: none"> ・米国では既に実用化が進んでいる。たとえばChildren Hospitalは診断のプロモーションビデオを出している。Pencilvania大学もNIHの全ゲノムの資金を獲得して診断を行っている。(F) ・英国の10万人ゲノムプロジェクトは、がんとレアな疾病を半分ずつ対象としており、研究ではなく医療として、個々の患者にもゲノム解析結果に基づき対応している。(d) ・がんでは他のオームを調べてもよく分からず、ゲノム解析をする方が早い。また遺伝病も症状から診断できる者は必ずしも多くない。このため現在は診断の最終段階で使われている遺伝子検査をWGSという形で出生時全員にした方がよいという意見があり、実際米国のいくつかの子ども病院で全出産児のGSが始まる。(F) 	
(日本の状況)	
<ul style="list-style-type: none"> ・日本遺伝子検査協会によると、2013年の遺伝子検査実施数は522万件だが、大部分は感染症。(P、Q) ・日本ではBRCAのような遺伝病の遺伝子検査、がんの分子標的医薬のターゲット検査等が行われている。現在使われている技術は様々だが、これら検査は遺伝子は特定されていても変異は様々なのでアレイに乗りやすく、コストさえ引き合えばシーケンシングに技術基盤が移りそうである。(F) ・ゲノム解読はほぼ全部が研究目的での依頼。臨床検査としての解読を引き受けたことは記憶のかぎりではない。(I、J) ・厚生省の15拠点に指定され、臨床遺伝学センターができた。既に研究として500~1,000人のエクソーム解読を行った。(E) ・京大の松田博士が1,200人のエクソームのデータを集めているのを知っている。(E) ・GS自体はあまりやっていないが、解析はエクソームを数千件、RNAを2万件行っている。(P、Q) 	
<ELSI>	
(偶発的所見等の海外の状況)	
<ul style="list-style-type: none"> ・英国の10万ゲノムプロジェクトでは、シーケンシングを行った際に15の遺伝子に変異があった場合は患者に通知することになっている。56遺伝子では多すぎるため、真に重要なものに絞った。(d) ・米国で主に物議を醸しているのは、商用臨床検査として行われたESIに含まれる偶発的所見にどう対応するかという問題。潜在的な訴訟に対する防衛的な意味あいも少なくない。(E) ・米国の場合、そもそもGS診断を数十万円で行っており、その対応も検査費用に含まれていると考えればよい。(E) ・ACMG勧告はあくまで臨床での偶発的所見の取扱いを対象としており、臨床研究・臨床試験を含めた研究一般は対象としていない。(b、c) 	
(偶発的所見等への対応のあり方)	
<ul style="list-style-type: none"> ・ゲノム解読における偶発的所見は知らせるべきではない。患者がショックを受け、それに伴う余分な検査が必要となる。また医師はその細かい要求に対応できない。コストもかかる。(E) ・日本の場合、商用臨床解析としてGS・ESが行われていないので、米国のガイドライン等をそのまま輸入すると研究の発展が阻害されるおそれがある。(E) ・東北メディカル・メガバンク計画は研究の一種だが、偶発的所見の開示法についても検討しており、英国10万人ゲノム計画での返却計画を賞賛する。(X) ・偶発的所見の中で、研究の発展に役立つものは今のところ数十個に限られている。このため、その数十個(56遺伝子)をセットにして金を払って行う検査を作ればよいのではないか。(E) ・偶発的所見が得られた場合の対応に迷わなくてすむよう、56遺伝子の部分のみブロックしたパネルを作製した。(U) ・日本では、治験において患者の遺伝子の検査を行うとき、ゲノム指針が適用されない。PGXの市販後調査等で経験したが、インフォームドコンセント等が確実になされていない場合もあると考えられる。研究と治験とでこれほど乖離してもよいのか。(N) ・偶発的所見については、問題は比較的はっきりしており、文化的背景をどのように考えるかといった点を除けば、落としどころは見えてきたと思っている。(F) ・偶発的所見をどのように定義するかも大切。研究、クリニカルシーケンシング、DTCというcontextで整理して考える必要がある。偶発的所見の対象とすべき遺伝子リストというのも提案されているが、そのような遺伝子について100%の精度で解析・解釈するのは非常に困難。つまり、責任問題が発生するようなことでは、善意で対応できなくなる。そもそもそういうことであれば、偶発的所見の対象となる遺伝子についてのきちんとした解析を行い、コストを取ることが本来の姿ではないかと思う。善意でたまたま見つけたというcontextと、責任が発生するような義務化を、コストを取らずに課すことはどうなのか、ということがある。(O) 	

<有効性>
(従来技術)
・少し前にはマイクロアレイを使って塩基配列を決定するアレイがあったが、精度を欠いていたため次世代シーケンサー登場後は全く使われなくなった。(E)
・がんセンターでは50個くらいのがん遺伝子をシーケンシングする遺伝子キット(キャンサーパネル)を開発、この他、数十遺伝子からなるミクロイドパネルもあり、そのような少ない遺伝子でシーケンシングするという方法も必要。(P、Q)
(正確性)(技術的問題)
・精度は現在でも十分なレベルである。(errorが若干伴うことは承知の上で使いこなせばよいので。)もちろん、現在のシーケンサーではshort readしか得られないので、構造多型などの解析能力は貧弱で、全てを解明できるわけではない。(自分たちのゲノム医学センターではPacific Biosciences社のRSIIを積極的に用いている。)(O)
・試料によって高い精度が必要になる場合はある。がん組織の場合、正常細胞も混ざっているため、何百回も読み直す必要がある。(I、J)
(シーケンサー開発への資金拠出)
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというのではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K)
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(F)
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
(オミックス)
・レアな遺伝子変異の解明のためには解析するゲノム数が多い必要があるが、そのために海外とのコンソーシアムを設けると、人種が異なると変異も異なる可能性がある。(P、Q)
・モノにもよるが典型的な遺伝病以外、生殖系列の変異は「可能性」でしかなく、より症状に近いプロテオームやメタボロームとの連携が必要。一方、がんはプロテオームやメタボロームを調べてもよく分からず、ゲノム解析をした方が早い。また遺伝病も症状から診断できるのは必ずしも多くない。(F)
・個人的にはプロテオミックスの重要性はこれからだと思っている。(E)
・自分たちのやっているTranscriptomeの解析は、ゲノムと別の進化を遂げている。これらとゲノムのシーケンスをカプセルさせて出てくる新たな学問領域があり、その観点からゲノムも大量に扱いたい。(C)
・日本は「タンパク質3000プロジェクト」により、それまで先行していた米国のプロジェクトではできていなかった構造を次々に決定した。これにより、重要な発見がもたらされ、「ターゲットタンパク質プロジェクト」に移行するとともに、多くの構造解析の専門家が生まれ、全国に散らばった。(G)
・ヒトプロテオームにはかつて「セルイノベーション事業」の中でプロジェクトとしてやっていこう意見も出たが結局含まれなかった。現在は個人の研究費で参加している。(A)
・ヒトマイクロバイオームコンソーシアムは個人の研究費で参加している。(B)
(シーケンシングの速度)
・GSはサンプル調整に時間を要し、3週間程度かかる(ESは1週間)。これをHIV検査のようにほぼ1週間で結果が出るようにしなければならない。(P、Q)
・デスクトップ型シーケンサーでESを3日でできる。(E)
・GSのデータは転送に時間がかかる。1人の患者のがんを調べるには、がん細胞と血液細胞からDNAを抽出してシーケンシングを行う必要があり、1テラバイト必要。また、出たデータをネットでサーバーに転送するのも時間がかかる。(P、Q)
・シーケンサーの臨床応用上の問題点は時間で、特に情報解析の時間がネックになる。新たなシーケンサー開発が進んでいるので、コストとともに改善していくと想定。(F)
<目的性>
(従来技術)
・アレイの問題は、原理的に想定内のものしか分からず、全ての場合を想定するとコストが跳ね上がるところ。(F)
(シーケンサー開発への資金拠出)(再掲)
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというのではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K)
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(F)
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
(新たなシーケンサーの開発)
・シーケンサー開発において、外国と同じ土俵で勝負しても既に大きく水を開けられている。同じやるなら日本独自のものを開発すべきである。たとえば理研では1分子シーケンサーを開発している。これにより、各細胞毎のゲノムを区別でき、がんや分化等の解明に利用することが期待できる。(C)
・川合博士の1分子シーケンサー「クオンタムバイオシステムズ」はシリコン製のナノポアにDNA分子を通し、その際のトンネル電流を測定する。オクスフォードナノポアは試作中。林崎博士の所ではヘリコスを使い、PCRを行わずにシーケンシングする方法を開発していたが、現在はよく知らない。(P、Q)
・川合博士の機器はFIRSTに選定された。最初は米国の手法を取り入れてナノポアSTMでやっていたがうまくいかず現在の方法になり、2年前にNatureに論文が掲載されてハクが付いた。この他、日本電子の永山博士のもの(電子顕微鏡を使って読んでいく方法)があったが消滅したようだ。(F)
・NIHは新たなタイプのシーケンサーを開発しようと17機関に資金を提供しており、全部ナノポアスタイル。(P、Q)
・日本独自の性能の良いナノポアシーケンサーを作っていこうとしているが、世界との競争は厳しい。(V)
・オクスフォード・ナノポア社の開発しているシーケンサーは蛋白質が主体のシーケンサーで、ハンディ型である。現在試用期間ということで各機関に貸し出されている。(F)
・日本には医療応用できるコンテンツのなさが問題。(F)

<利便性>
(シーケンサー開発への資金拠出)(再掲)
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというのではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K)
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(菅野)
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
<経済性>
(従来技術)
・アレイの問題は、原理的に想定内のものしか分からず、全ての場合を想定するとコストが跳ね上がるところ。現実には技術革新がなくなりコストダウンの要因がなくなっているところ(F)
・少し前にはマイクロアレイを使って塩基配列を決定するアレイがあったが、精度を欠いていたため次世代シーケンサー登場後は全く使われなくなった。(E)
・日本ではマイクロアレイの標準化をかつて産総研が中心となって行った。(P、Q)
(シーケンサー開発への資金拠出)(再掲)
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというのではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K)
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(F)
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
(シーケンシングのコストの現状)
・米国の1,000ドルゲノムは当時の目標としてはよかった。(当時としては努力目標だった。)(F)
・1,000ドルゲノムは当時のMRI診断の値段と同等にすることが頭にあった。(L)
・米国では、診断目的であっても、ある疾患についてのフルパネルを依頼すると、数千ドル~1万ドルの費用がかかるが、reimbursementができています。(O)
・デスクトップ型シーケンサーでESを1エクソーム当たり5万円でできる(人件費は除く)。エクソン部分はゲノム全体の数%のため、GSよりはるかに安くできる。ES検査で見つからない、すなわちイントロンや非遺伝子部分等に原因があるのは経験的に10分の1程度であり、当初の解析としてはエクソームだけで十分。これにより疾病に関連している5,000個の遺伝子をまとめて調べることが可能。(E)
・自社ではGSは30-40万円/ゲノム、ESは11万円/エクソーム(キャンペーン中)で実施。(I、J)
・自分たちはIon Protonで5万円/エクソームでシーケンシングしている。(P、Q)
・GS検査では、現状では消耗品は1,000ドル近くになっているが、設備投資、人件費その他も入れたトータルのコストは全体では100万円近いのではないか。(F)
・シーケンシングのコストは大幅に低下してきたが、データ解析や保管にコストがかかる。(P、Q)
(シーケンシングのコストの目標)
・研究という観点からは1,000ドルゲノムでも相当の安さでインパクトがあったが、医療応用という点からは、保険の遺伝子検査の上限が一律4万円に設定されているので、それを切れば相当のインパクトがある。逆に人件費を入れて4万円を切らないかぎり、医療の検査としては臨床検査会社は参入しないので普及は期待したい。(E)
・遺伝子検査の点数は4,000点であり、ESではその程度になればよいだろう。(F)
・GS検査の目標としては数万円、ES検査で数千円だろう。(P、Q)
・GS検査では設備投資、人件費その他も入れたトータルのコストが1,000ドルを切れればいい。(F)
・データ解析や保管のコストを下げる必要がある。(P、Q)
・日本では、誰がどのように払うかを決めないでいることが事態をスタックさせている。(O)
・医療現場の視点からは、ゲノム診断により治療法の選択が決定されるようなcontextでは、コストは高くても意味がある。一方、診断はできるが、直接治療選択に結びつかないというcontextの場合、患者さんの負担が大きいと実施は難しくなると思われる。(O)

(保険償還・認可)
<ul style="list-style-type: none"> ・米国ではMiseqがFDAに承認されたが、保険償還等のメリットがある。(P、Q)
<p>米国で当社のシーケンサーがFDAに承認されたことで保険償還の対象になったかと聞かれれば、イエスでもあるノーでもある。米国は日本のように皆保険制度はなく、個々の保険会社が対象にするか否かを判断する。(U)</p>
(遺伝子特許Myriad裁判関連)
<ul style="list-style-type: none"> ・Myriad社の関係の検査は日本ではファルコ(ファルコバイオシステムズ)社が扱い、検体を米国に送付し、解析後それを返送してもらうシステムになっている。なお、同社の特許は今後2~3年で期限切れになる。(E) ・Myriad社と正式に提携している日本企業はファルコ社で、契約の中に特許料の支払いも含まれていると考えられる。BRCA1,2遺伝子診断ができるのはMyriad社のBRCAAnalysisだけであって、日本ではファルコ以外の企業はBRCA1,2遺伝子診断を実施していないものと思われる。(H) ・実用化に伴う遺伝子特許問題についてはいろいろ議論が出るところだと思う。Myriad社のpatentに関連する課題が今後どのように展開するのか、もう少し見極める必要があると思う。(O) ・判決を踏まえると、エクソーム解析ではcDNAの一部に相当するDNA断片が生じるため、特許権が行使されうと思う。(H)
(日本での特許の現状)
<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子特許は日本でもこれまでに多数存在している。BRCA1,2遺伝子に関する特許も成立している。米国の判決が日本の審査基準に影響を及ぼすことはないものと思われる。(H) ・米国では遺伝子特許について訴訟になったが、欧州ではほとんど無視されている。一方、日本は最も従順に遵守している国と言われる。(E) ・大きなデータベースがMyriad社の貴重な財産になっているが、本来、この手のデータベースは我が国固有の公共の財産として共有されるべきだと考えている。ぜひ文科省で企画してもらいたい。(E) ・現在、自分のところでは研究としてやっているため適用除外になっている。だが、仮に将来的に臨床でこれを行うようになっても、大学病院の特許の無断使用として訴える企業はないだろう。(E) ・特許法69条1項の「試験又は研究」は文面どおりの解釈ではなく、特許発明の再現性を確かめる行為や、特許発明を改良・発展させる行為を指すと考えられており、原則としてはリサーチツールの使用にはライセンス契約が必要。とはいえ、一般論としては大学からは実質上使用料を取らない場合が多いようである。(H) ・ゲノム解読ではシーケンシングを行って研究機関に返却するが、その際報告する情報としては、変異の場所の情報は含まれるが、その変異の意味(どんな疾病にどのような確率で罹患するか等)についての情報は含まれない。(I、J) ・個別遺伝子の検査では、海外で開発された検査キットを用いて検査を行うため、そのキット自体の開発に特許料も含まれていると考えている。(I、J) ・明らかに特許化されているもの(変異に応じ治療法を変えるような場合等)については特許料が支払われていることもある。(I、J) ・消費者直販型企業がどのようにして検査を行っているのかは承知していないが、海外開発検査キットのほか、特許使用料を払っている場合も、また、独自に変異とその関係についての情報を得たとしている場合もあるのではないかと。(I、J)
(今後の遺伝子特許の対応)
<ul style="list-style-type: none"> ・次世代シーケンサーの技術は大部分がオープンソース型。民間が特許を取る前に国が対策を講じる必要がある。(E) ・遺伝子特許について、どの程度抵触しているか、新たに参入する際は心配であり、音楽の著作権のように、遺伝子特許についての情報を取りまとめたり、又は特許権者から遺伝子特許を買い受けて一括管理し、対応してくれる機関があればよい。(I、J) ・もし今後、遺伝子特許が無効になるならば、遺伝子検査企業のインセンティブは失われるが、だからといって、遺伝情報と疾病の関係を調べて検査化させるためにわざわざ政府が資金拠出まで行う必要はない(特に海外企業に対して)。(M) ・診断目的でも多くの場合特許は無視されている状況。DTC検査などでもとても特許料を払ってやっているとは思われない。ただそれが盛んになって大きく儲けを出す会社が現れると特許侵害という訴えてくる事例が出るだろう。それを防ぐ意味で協定等をG20で結ぶといった対策があるが、日本が取得したいいろいろな特許も無効になり、痛し痒しかもしれない。(F)

<検査制度・基準>	
(従来技術)	
・日本ではマイクロアレイの標準化をかつて産総研が中心となって行った。(P、Q)	
(標準化)	
・米国ではNISTがサンガー法で読んだ標準サンプルを用いてゲノム変異の読み取り精度を比べる「コールスルー」という標準化を実施。(P、Q)	
・GS・ESの標準化についてはあまり知らない。自社ではいくつかの機器を用いて解読を行っているが、それぞれの機器の特性を踏まえ、精度〇%になるよう何回か読むというようにしてそれなりの精度を保っている。(それを提供先がどのように利用するかは提供先の問題。)(I、J)	
・DTCは米国ではGoogle (23andMe) にFDAが待ったをかけ、協議中だが、その中からある一定の基準が出てきてGoogleの力で世界標準になることを懸念している。その標準を障壁に使われ、DeNA等が世界シェアを取れなくなる。日本でアレイを作っても標準に合わせるために余分なコストがかかる。(F)	
・シーケンサー診断を保険システムの中に入れたときに医療費の上昇要因とされると、認可は日本では遅れることになる。(P、Q)	
・次世代シーケンサーの技術は大部分がオープンソース型。民間が特許を取る前に国が対策を講じる必要がある。(E)	
・医療用ということでなければ、変異の表記についてはVCFフォーマット、整列後ゲノム配列の表記についてはBAMフォーマットのデファクトの国際表記がある。(E)	
・解析方法についてはさまざまな方法が提唱されているが、Broad InstituteのGATK解析プログラム群Best Practice Pipelineというのが幅広く使われるようになっており、一種のスタンダードになっている。(E)	
・最先端の研究機器を診療に用いる際のフレームワークを決めようとする政府の怠慢。薬事法の運用が硬直化している点等、問題は自明。(O)	
・米国ではクリニカルシーケンシングはIVDにはなっていないが、実質的にCLIAやLDTによりクリニカルシーケンシングによる診断は可能(R)	
・米国のCLIAのような、臨床検査室の認定基準を設けてもらえれば、その獲得を一つの目標にでき、他との差別化が図れる。(I、J)	
<施設・設備等の整備>	
(現状：国内)	
・理化学研究所・横浜研究所では次世代シーケンサー35台保有している(2015/5/26現在)。(D)	
・東北メディカル・メガバンク機構では次世代シーケンサー21台保有している(2015/5/26現在)。(W)	
(現状：海外)	
・BGIの成功の秘訣は、シーケンサーの機器購入等でタイミングを見誤らないこと。Illumina社のHiseq2000を一挙に128台購入したが、同機器はその後長く業界標準として使われた。(a)	
・BGIは単なる工場ではないかという意見に対しては、シーケンシングは航空機産業と同じであると言いたい。開発にはずいぶんお金がかかるので、中国では航空機を自らはつくらない。その代わりに、米国や欧州から大量に安く航空機を買い込み、それによって多くの人々を運び、中国に世界の人々を惹きつけている。それと同様、新たな機器開発を行うことは現在のBGIの役割ではなく、むしろ他所で開発された機器を見極めて多く購入し、それを用いて多くシーケンシングを行うことに意義がある。だから日本がもしよい機器を開発すれば、BGIはそれを買う。(a)	
・フランスでは国が臨床シーケンシングのため、22~23機関を拠点として設けた。(P、Q)	
(拠点の必要性)	
・診断目的では、各機関にシーケンサーを置く必要はない。いくつかの拠点を設け、GS・ESを行ってもらえばよい。(ただし、卓上型のゲノム解読機器で安価・迅速にESを行えるようになったため、各医療機関に機器を置くことも可能かもしれない。)(E)	
・各医療機関で(臨床検査のための)パイオインフォマティクスは必要なし。拠点で行ったゲノム解読をソフトウェアで解析した者をネットで見られればよい。それを見るのは一定の知識があればよく、解釈するのは情報圏の知識ではなく医学・遺伝学の知識である。(E)	
・生配列を生成する、すなわちシーケンシング過程のみについていえば、集約化によるスケールメリットがあり、品質管理の観点からも、ある程度認定された施設に最新の設備を入れて、早く回転させるのがよいと考える。(E)	
・他の国にシーケンシングを任せると、どんどん日本人の情報が流れ出し、貴重な財産が失われる可能性がある。(M)	
・大量にシーケンシングするなら自分でやるより発注した方が安くできる。しかも、たとえ日本で拠点をつくったとしても、BGIと対抗するのは難しい。彼らは人件費が安く、コスト的には極めて安くシーケンシングできる。(C)	
・たとえシーケンシングを海外等に発注しても、情報処理のパイプラインは日本で持っておく必要がある。(C)	
・病院では基本的にシーケンサーの整備は不要だと考えるが、技術がどのあたりに落ちてくるか分からない。オクスフォード・ナノポア社のシーケンサーのようにハンディ型のものであれば各病院で行えるかもしれない。(F)	
・GSが実用化され、ルーティン化すると、それは国がやるのではなく、民間が自由競争の中でやるものとする。(I、J)	
・クリニカルシーケンシングはどこで行ってもそれほど問題はないが、最大の問題は、その解釈。どの病院でもできるわけではなく、アウトソーシングする場合は、この解釈ができないというのが最大の争点となる。(日本では検査会社は、データの解釈をつけない。研究のcontextの解釈と医療提供の場合の解釈は時限が全く異なる。)(O)	
・シーケンシング後の解釈の過程については、疾患に対する経験と理解が必要なので、分散型ネットワークでデータ解釈を請け負う必要があるのではと考える。(E)	
・日本では大病院にシーケンサーを置き、それを扱うパイオインフォマティクスを置きたいところだが、それだけの人数はいない。(P、Q)	
・HiSeqX Tenを導入して、1,000ドルゲノムで大規模ゲノム解析を行うことが必須の状況になっている。(O)	
・日本でも最近東芝がHiseq Xを半数分だけ購入(Hiseq X five) (T)	

(特に研究の場合の拠点の必要性)
<ul style="list-style-type: none"> ・中核施設は絶対に必要。ゲノム医学の最大の存在意義・役割は、病気の発症機構の解明である。このためには、全国の研究者の力を結集し、最大限の成果を出す中核施設が必要。これは日本学術会議の大型研究マスタープランで提示しているとおり。(O) ・日本は妙な平等主義のようなところがあり、補正予算で各施設で1台ずつ購入するようなことになっていて、その稼働はあまりよくなく、一方で集中化に対して強い反発が出やすいところも残念なところ。(O) ・そもそもゲノムは医学研究の基盤になりつつあるので、臨床診断だけでなく医学研究向けにも拠点が必要。それも複数。医師や医学研究者で(あるいは彼らと連携して)情報解析できる人をそこでOJTで育成すればよい。(F)
(シーケンシング目的以外の拠点の意義)
<ul style="list-style-type: none"> ・バイオバンクは保管施設だが、戦略的にサンプルを収集するための臨床家のネットワークを作らねばならない。中村博士のバイオバンク事業は当時の医学研究とは独立の形で行われたが、今後は医学研究の基盤としてがん、糖尿病、脳神経、免疫、感染症、その他の専門家群とのネットワークを作ったうえで、彼らの研究を一層向上するためのサンプル収集とゲノムその他の解析拠点という統合化された体制にすべき。(F) ・研究の場合、人材育成拠点が必要。東大を中心として173億/8年間のプロジェクトを獲得した。(F) ・各医療機関でGS・ESを行ったデータをクラウドに掲載するのは問題かもしれない。このため中核機関を作るなら情報拠点が必要である。(F) ・中核機関はあってよい。施設要件等、標準化や規格を作ったり、実際に各施設がその要件を満たすかチェックしたりする必要がある。(I, J)
(国海外のデータ管理状況)
<ul style="list-style-type: none"> ・GSやESのデータについては、米国ではDBGap、欧州ではEGA、日本ではJGAIに、それぞれ匿名化して登録することになっている。JGAIには数十件のデータが蓄積しており、プロジェクトが採択された段階で登録を義務づけられている。(S) ・NIHではシーケンシングについてrecommendationを出した。1年間もパブコメ期間を設けたようだ。同国では個人情報保護が先行し、現在揺り戻しが来ている。ゲノムは究極の個人情報という考え方から、人類の遺産であるという考え方に変化しつつある。日本は後追いであり、また、現在ゲノムは手放しである。(F) ・NCBIの規模その活動を見ると、彼我の差が大きすぎ(NBDCはあまりに貧弱)、悲しくなる。NIHが最近発表したpolicyは研究者仲間では話題になっている。(O)
(データ共有化)
<ul style="list-style-type: none"> ・各研究機関内で蓄積・保管されているGS・ESデータをBAMやVCF(Variant Call Format)という国際フォーマットに基づき変換する仕組みを文部科学省が音頭を取り、メディカルゲノムセンターや理研等が中心となって集めることで利用性が増す。提出したら見返りに提出に応じ解析してもらえる権利をもらえるような仕掛けも一考すべき。(E) ・各公的データベース毎に登録の様式が指定されているが、よく使われるものに欧州で用いられる「アンサンプル」がある。(S) ・日本では個々の機関や研究者レベルでまとめたデータを有している場合があり、たとえばがんセンターの徳永博士は、がんの試料と患者のデータとゲノムについてまとめたデータを有している。また東北メディカルメガバンクでは1,000人分のゲノム解析を行い、そのうち変異率が5%以上のものをカタログ化している。しかし、国全体としてまとめたものはない。(S) ・日本はオープンデータについて何となく嫌だという気持ちがあり、その考え方を変えるようにしなければならない。(S) ・JRのパスモ情報ですら、全部匿名化するにもかかわらず、その利用ができないという状況であり、ましてやゲノム情報は自分自身だけでなく親戚縁者にも関係し、漏洩したら大変なことになる。マスメディアがそのことに気づき、取り上げられると利用もできなくなってしまう可能性がある。(M)
(クラウド利用)
<ul style="list-style-type: none"> ・Amazonのクラウドサービス等では、日本にクラウドサーバーがあっても米国政府の求めに応じてデータ提供をすることになっており、GS・ESデータは個人情報保護の点で問題である。(P, Q) ・仮に各病院でシーケンシングを行ったとすると、その結果をクラウドに掲載するのは問題かもしれない。(F)
(臨床データを併せた利用)
<ul style="list-style-type: none"> ・今後は多因子遺伝病の研究が進んでいくと思う。多変量解析が必要になるので、臨床症状は必須だと思う。臨床症状の一部をアウトカム(結果変数)とし、重要な臨床情報と複数の遺伝子の型の多変量モデルの予測精度を上げる研究になる。(E)
(データベース)
<ul style="list-style-type: none"> ・データベースは必須。日本人の多型情報のデータベース、疾患毎のデータベースの両者が必要。しかし日本はこのような基盤的な事業に対するfundingが全くといっていいほどできていないのが致命的。(なお昨年、健常者のvariation DBを公開した。)(O) ・農耕文明の定着とともに人口爆発が生じ、その過程でゲノム上に多数のrare variantsが蓄積したと言われている。日本人の病気の研究をするには、日本人のゲノムの研究、データベースの構築が必須。(O) ・クリニカルシーケンシングはどこで行ってもそれほど問題はないが、最大の問題は、その解釈。どの病院でもできるわけではなく、アウトソーシングする場合は、この解釈ができないというのが最大の争点となる。(日本では検査会社は、データの解釈をつけない。研究のcontextの解釈と医療提供の場合の解釈は時限が全く異なる。)(O)

<p><人材育成></p> <p>(バイオインフォマティクス)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究は、将来的には理学者の出番はなくなり、完全に工学と数学が結びついた人工知能がモデルを作り、シミュレーション等で解析し、それで完結してしまうようになると思われる。(S) ・医療では工学と医師が組むようになる。ゲノムを解析するのはエンジニアリングとなり、直接、正確に解析するようになる。(S) ・日本では大病院にシーケンサーを置き、それを扱うバイオインフォマティクスを起きたいところだが、それだけの人数はいない。(P、Q) ・そもそもゲノムは医学研究の基盤になりつつあるので、臨床診断だけでなく医学研究向けにも拠点が必要。それも複数。医師や医学研究者で(あるいは彼らと連携して)情報解析できる人をそこでOJTで育成すればよい。(F) ・バイオインフォマティクスは日本では全部で500-600人程度だと思われる。あまり増えていない。(P、Q) ・バイオインフォマティクス人材は、高度な知見を有する人材と、下働きの人材とに2極化していくと思われる。(S) ・クリニカルシーケンシングはどこで行ってもそれほど問題はないが、最大の問題は、その解釈。どの病院でもできるわけではなく、アウトソーシングする場合は、この解釈ができないというのが最大の争点となる。(日本では検査会社は、データの解釈をつけない。研究のcontextの解釈と医療提供の場合の解釈は時限が全く異なる。)(O) <p>(医師の教育・資格)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自分自身かつて米国に留学し、そこで遺伝子検査について学び、臨床遺伝子専門医としての資格も取得した。その後日本に戻って現在の大学で遺伝子検査研究業務を立ち上げた。(E) ・臨床現場では認定遺伝臨床医が必要。(P、Q) ・GS・ESによる臨床診断の普及には医師の教育は必要だが、自分としては薬剤師の教育も必要だと考える。薬局でGS・ESを扱い、薬剤師がその解釈について説明することができればよいのではないか。(N) ・今後、医師に、このような検査結果に基づき患者に説明できるだけの知識を身につけさせる必要がある。(E) ・少なくとも厚労省で遺伝子診断の研究会に入っている医師(約300名)は必要??(再確認必要)(E) ・現在遺伝学は大学でのコア・カリキュラムに入っているが、医師の国家試験(基礎国試)には出ない。試験にも出題されるようにする必要がある。(E) ・医師の教育必要。学部では集団遺伝学等を学ばない。一方、米国では公衆衛生の大学院が各大学にあり。(P、Q) <p>(カウンセラー)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療分野でのリテラシーがほとんどない人間をマスターコース2年間で教育できるのか、システムの改善が必要。(E) ・臨床現場では遺伝カウンセラーが必要だが、現在100人程度。看護師もなっている。(P、Q) ・GS・ESによる臨床診断の普及には医師の教育は必要のほかに、自分としては薬剤師の教育も必要だと考える。薬局でGS・ESを扱い、薬剤師がその解釈について説明することができればよいのではないか。(N) ・出生児全員のゲノム解析をする病院等が出てくると遺伝カウンセラーは必須になってくる。ゲノム解析を行う方向は止めようのない方向なので、地道に養成していく必要があるだろう。(F) ・認定遺伝カウンセラーの資格取得後は、この2-3年は全ての資格取得者が就職しているようである。(Y) ・認定遺伝カウンセラーは、現在は生命科学系大学出身者と医療従事者資格保持者が多くを占め、さらに人文系出身者もいる。(Y) ・全ゲノム・全エクソームの網羅的な遺伝学的検査については、個人の力量や専門領域に応じるが、その検査については、結果の解釈、臨床的意義、IFs(二次的所見)も含み、検査前の遺伝カウンセリングから対応できるスキルを養成の際に教える。しかしGS・ES検査は現在、我が国では保険適応がないので、現状では研究の枠組みで行われていると思う。(Y) ・認定遺伝カウンセラーと臨床遺伝専門医との関係は周産期、小児、成人の家族性腫瘍など領域によって連携は様々。なお認定遺伝カウンセラーは診断行為は行わない。(Y) ・我が国での認定遺伝カウンセラーの求められる人数は未知。我が国の遺伝医療の変化や遺伝カウンセリングそのものの保険収載なども作用するのではないか。(Y) <p>(研究・キャリアパス)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・いつも言われていることだが、日本は進歩がない。たとえば大学病院の中にゲノム医療やゲノム解析の部門を作り、教授まで含めてキャリアパスを作ることが必要。単に研究費で、時限で雇用しても人は育たないし、インフォ系の優秀な人達は、待遇がはるかによい企業に流れてしまう。財務省的なマインドで、振り替えの人材を出さないと予算をつけられないというみみっちい対応ではどうしようもない。(O) ・研究現場では解析を行える人間を必要としており、引く手あまただが、よいキャリアパスが用意されていない。(P、Q) ・日本遺伝学会のゲノムリサーチコーディネータ(GMRC)制度、日本臨床薬理学会の認定CRC(臨床研究コーディネータ)制度等もある。働き場がないというのも問題。(N) ・2002~2003年、JSTの振興調整費で東大医学部、農学部、医科研、京大等にバイオインフォマティクスのための学科ができたが、時限プロジェクトだったためその終了と同時に消滅した。(P、Q) ・研究の場合、人材育成拠点が必要。東大を中心として173億/8年間のプロジェクトを獲得した。(F)
--

表6-4に、表6-3に取りまとめた意見が各要件・評価項目をどの程度カバーしているかを整理した。これによると、あまり論点にはならない身体的安全性以外では、個人情報保護、遺伝子差別、生命とのかかわり/治療法の存在、外注と医師の負担についての意見が聴取できていないことが分かる。しかし、今回の専門家調査は期間を区切ったため、不足部分は文献（行政文書等含む）等で補うこととした。特に、個人情報保護に関しては平成27年5月からの施行を目途に個人情報保護法及び関係法令の改正が行われたところであり、その趣旨や内容の詳細について、別途行政担当者（文部科学省生命倫理室、個人情報保護委員会事務局）に確認することとした。

表6-4 各専門家の意見の要件・評価項目別分類

要件・評価項目		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	a	b	c	d
安全性	身体的安全性	●	●	●	●	◎		●	●					●	◎	◎				●	◎			◎	◎	◎		●	●	◎
ELSI	個人情報の保護																													
	遺伝子差別																													
	偶発的所見					○	○									○	○					○			○			○	○	○
有効性	正確性	○	○	○		○	○	○		○	○	○				○	○	○												
	迅速性					○	○					○					○	○												
目的性	従来検査とのすみ分け			○			○										○	○					○							
	生命とのかかわり・治療法の存在																													
利便性	技術開発						○					○																		
	外注と医師の負担																													
経済性	技術開発					○	○			○	○	○				○	○	○												
	保険適用等																○	○					○							
	遺伝子特許						○	○		○	○	○		○																
	検査制度・基準					○	○			○	○				○	○	○	○												
施設等整備	拠点整備			○	○	○	○			○	○			○	○	○	○				○			○				○		
	データの管理・利用					○	○							○	○	○	○				○									
	人材整備・育成						○								○	○	○	○				○	○				○			
	その他の活動																													

(注)1. 氏名記号の下の◎及び●の意味は表6-2と同じ。

6. 3. 2 クリニカルシーケンシングの要件毎の状況、比較分析及び普及方策案

6. 3. 2. 1 安全性

安全性については、文献のキーワード・トピックス、専門家等から聴取した意見ともになかった。

安全性としては、先述のように、従来の臨床検査では検査時の苦痛、検査の侵襲性、検査による副作用といった、いわゆる身体への影響や安全が主要な課題となるⁱ。

クリニカルシーケンシングでは、検査はシーケンシングを行うための DNA を採取することにより行われる。この採取は通常は採血であるが、唾液の採取により行われる場合も出てきた⁸⁷。これは若干侵襲性がある採血と比べ無侵襲で副作用もない。またがん等の特定部位の疾患の場合は当該部位での遺伝子変異を調べるため生検になるが、これは海外(米国)の場合も日本の場合も同様である。また、従来の遺伝子検査の場合もクリニカルシーケンシングの場合も同様であり、また研究の場合も臨床の場合も同様である。

このため、身体的安全性がクリニカルシーケンシングの普及のための障害になっていることはないと考えられる。細い注射針の開発（開発済み⁸⁸）や血液数滴や数細胞によるシーケンシング（トランスクリプトーム専門家より（2012年））等の技術開発により、検査における負担の低減ひいては身体的安全性のいっそうの向上が図られるものと考えられる。

表 6 - 5 安全性 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米△、対従△、対研△）		
・検査試料採取は採血等でほとんど苦痛・副作用なし。 ・がん等では当該部位の生検。		
米国	従来の遺伝子検査)	研究
・手法は同様。	・手法は同様。	・手法は同様。
対応策		
・細い注射針の開発（開発済み） ・血液数滴によるシーケンシング（開発済み）		

ⁱ 臨床検査においては、たとえば陽性を陰性と誤って判定する等も広い意味で安全性に関わる事象と考えられるが、ここでは身体的な安全性に限定することとした。

6. 3. 2. 2 ELSI

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、ELSIに関連する事項について分析を行う。

クリニカルシーケンシングでは、前述のように、個人情報の保護・データの漏えい防止というセキュリティの面、また疾病等に関わる遺伝子情報を用いることによる遺伝子差別、さらに検査により想定された以外の変異が見つかる偶発的所見という、独自の課題がある。これらは ELSI の課題として一括りにして表すことができ、クリニカルシーケンシング用の特殊評価項目として、社会的側面や生命倫理的側面等から考慮していく必要がある。普及のための対応として、技術面での対応と環境整備面特に制度による対応が必要となる。

6. 3. 2. 2. 1 個人情報の保護

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

個人情報の保護(セキュリティ)	個人情報の保護、データセキュリティ、個人のゲノム情報の保護、データの匿名化、遺伝情報保護に関する法整備
-----------------	---

(専門家等から聴取した意見)

なし。

(1) 個人情報の保護に関する状況と課題

① ゲノム個人情報の保護の重要性とその漏洩・流出による影響

クリニカルシーケンシングにおいて、個人情報としてのデータをどのように保護していくかという問題がある。

仮にデータが流出した場合、それを個人認証に用いられて不正に利用されたり、後述のような保険・雇用・入学等での差別につながる可能性がある。

② 公開データからの個人の特定

ゲノムのセキュリティに関しては、技術的に他の検査では見られない特徴がある。たとえ氏名、年齢等の個人に関わる情報を除去していても、DNA の塩基配列情報のみから、それが誰のものかを推理し、解明することができる場合もあることである。

2008年9月、Homerらは、数多くの匿名DNAデータ中に特定の個人のDNAが含まれている場合、本人の一遺伝子変異多型(SNPs)を利用してそのDNAを特定することができることを発表した⁸⁹。ただその場合、研究者らはもともと、参照すべき

個人の DNA 情報を保有しており、それとの同一性を調べるという方法によってだった。

その後 2013 年 1 月、Gymrek らは、提供者不明のゲノム情報を基に、インターネットで公開されているデータベースや情報、すなわち誰もが利用可能な情報を用いて、約 50 人の男性の身元を明らかにした⁹⁰。この場合、提供者に関する情報を全く持たない中で、公開情報のみからの分析により個人を特定した点で、Homer らの報告よりさらに進んだものとなった。

このように、たとえ匿名化されていてもシーケンシングデータが入手された場合、個人が特定される可能性が出てきている。

③ 情報の積極的な公開

自らが個人情報積極的に公開する例もある。

ヒトゲノム解読の初期において、Watson や Venter は自身に施されたシーケンシングの結果を自ら公開した^{91,92}。

また、米国 Harvard 大学医学部の Church が主導する「個人ゲノムプロジェクト」(PGP : Personal Genome Project) では、個々の参加者のゲノムの他、各種の個人の情報が結びついたものがウェブサイト上で公開されており、2017 年 9 月末時点で 5,600 人もの参加者がいる⁹³。

ただ、このようなことは研究に限った特殊な例であり、通常は自分のゲノム情報については秘匿し、厳重な管理を望む者が大多数を占めると考えられる。

④ 問題点と普及に与える影響

こうした遺伝情報・データが、匿名化措置により公開になり、しかも先述のようにハッキング等特別の技術を用いずにそこから個人が特定できる可能性が出てくると、それがいくら面倒であろうが、保険会社や企業の中にはできるだけ個人を特定しようとするところも出てくる可能性がある。また、結婚相手の遺伝情報を、相手に知られないように調べようとする者も出てくる可能性がある。

そして、万一データ流出が起こると、データ提供者らは自分たちのデータを引き上げるよう求めるとともに、新たな研究への参加を拒否することが考えられる。そうすると、今後の遺伝研究への弊害は大きくなるだけでなく、クリニカルシーケンシングの普及に対する影響は大きい。

前述 PGP では、データ公開に伴うさまざまな弊害（例：それにより父親が違ふこ

とが分かる可能性、犯罪現場に意図的に合成 DNA を残されて嫌疑を掛けられる可能性等)を羅列した上で、参加に同意してもらっている⁹⁴。これまで PGP のデータ提供者には問題となるような事態が生じてはいないようだが、今後、遺伝子の解明が進展するにつれ、大きな被害につながる可能性もあると考えられる。

問題の一つは、データが公開されることにより、結果的には本人だけでなく、親族の情報も部分的に公開されたことになってしまうことである。このため、インフォームドコンセントのあり方が問われることになる。PGP についても、本人へのインフォームドコンセントはあるものの、それ以上のものが必要となる可能性がある。

(2) 米国における個人情報の保護

米国では、1996 年に「医療保険の相互引用性及び説明責任に関する法律」(HIPAA)⁹⁵が制定されている。同法が対象とするのは、「特定の個人を識別可能な健康情報」(IDHI : individually identifiable health information)であり、そのための識別子として氏名、住所、生年月日等の 18 項目が明示されている。また、それ自体センシティブであると考えられる医療情報 (PHI : protected health information) が、教育記録、雇用記録等を除く IDHI として定義されている。PHI は原則として本人(患者)の同意がないかぎり利用・開示は許されないが、匿名化されたもの (de-identified health information) については適用除外となっている。

遺伝情報 (genetic information) については少なくとも健康情報であり、特別の個人を識別可能である等の条件を満たせば PHI に含まれるとみなされる。だが、遺伝情報自体は識別子に明確に含まれてはおらず、もし他の識別子を除去された状態で公開されても、同法による保護はなされない可能性がある。また、研究者が、もし遺伝情報の提供者が誰か知り得ず、それを容易に見つけられない場合、機関内委員会での審査も厳密ではない⁹⁶。

米国においては、先述のように、公開情報からの個人の特定がなされたり、個人のシーケンシング情報が積極的に公開されたりという事実もあり、現在の規制では十分ではないとする懸念もあるようである⁹⁷。

(3) 従来の遺伝子検査における個人情報の保護

従来の遺伝子検査では、特定の染色体や遺伝子、変異に限って検査がなされている。

ただ対象とされる遺伝子は疾病等との関係が相当程度明確になっており、このためその情報が漏えいした場合、当該ゲノムの提供者の受ける被害はそれなりに大きい。

「個人情報の保護に関する法律」(平成15年5月30日法律第57号)及び関連法令(以下「個人情報保護法等」とする。)に基づき、ゲノムデータ(塩基配列を文字列で表記したもの)は一般的に「個人情報」に該当し、また、ゲノム情報(塩基配列に解釈を加えて意味を有するもの)は一般的に取扱いに特に配慮を要する「要配慮個人情報」に該当するものとなるⁱ。ただし、従来の遺伝子検査の場合、検査対象となるのは個別の遺伝子や変異又は発現量であり、一般にそれ自体は「個人識別符号」に相当せず、当該情報のみのデータは個人情報に該当しない。(氏名等と結びついた場合には当然個人情報となる。)

臨床で行われる遺伝子検査について直接規制する国の指針等はない。だが、個人情報保護に関し、医療機関等を対象とする規制として、個人情報保護委員会と厚生労働省により「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」⁹⁸が定められている。これは個人情報保護法を踏まえたものであり、遺伝子検査結果については氏名等と結びついていれば個人情報や要配慮個人情報になるが、結果

ⁱ 同法では「個人情報」の定義の1つとして「個人識別符号が含まれるもの」(同法第2条第1項第2号)とされ、「個人識別符号」とは「特定の個人の身体の一部の特徴を電子計算機の用に供するために変換した文字、番号、記号その他の符号であって、当該特定の個人を識別することができるもの」(同法第2条第2項第1号)等と定義されている。同法の政令(個人情報の保護に関する法律施行令(平成15年政令第507号))においてその詳細が定められ、「細胞から採取されたデオキシリボ核酸(別名DNA)を構成する塩基の配列」(同施行令第1条第1号イ)は個人識別符号に該当するとされている。同法のガイドラインでは、特に「全核ゲノムシーケンスデータ、全ゲノム一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism : SNP)データ、互いに独立な40箇所以上のSNPから構成されるシーケンスデータ、9座位以上の4塩基単位の繰り返し配列(Short Tandem Repeat : STR)等の遺伝型情報により本人を認証することができるようにしたもの」とされている。また、「要配慮個人情報」とは、同法では、「本人の人種、信条、社会的身分、病歴、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要するものとして政令で定める記述等が含まれるもの」(同法第1条第3項)とされている。遺伝子検査については、診療の過程で行われたものでない場合、同施行令第2条第2号「本人に対して医師等により行われた疾病の予防及び早期発見のための健康診断等」が該当し、診療の過程で行われた場合は同施行令第2条第3号では「健康診断の結果に基づき、又は疾病、負傷その他の心身の変化を理由として、本人に対して医師等により心身の状態の改善のための指導又は診療若しくは調剤が行われたこと」が該当する。ただし従来の遺伝子検査では通常、氏名と結びついていない結果データのみだと個人情報や要配慮個人情報に該当しない。

データのみであれば該当しない可能性が高く、その取得や提供においては本人の同意は不要になる。ただ、本来そのようなデータは個人が特定されないと考えられるので合理的だと考えられる。逆に氏名等と結びついている場合は本人の同意が必要になる。

このようなことから、従来の遺伝子検査の場合、現段階では制度的に一定の安全性は確保されていると考えられる。

(4) 研究における個人情報の保護

研究でシーケンシングを行う場合、主体になるのは研究者である。研究者はシーケンシングの情報を共有化することにより、疾病の原因・メカニズムや人種・民族の多様性の解明等を行うことを志向する。このため、各種プロジェクトで産生したゲノム情報については、徹底的に利用されるほか、データベース化したり外部の利用に供されたりする場合もある。その場合、あらかじめゲノム提供者にインフォームドコンセントを行ったり、匿名化の措置を行ったりすることでセキュリティ確保が図られる。だが、かかる措置が全てのシーケンシングについて確実に実施されているだろうか。

米国の例であるが、Brenner は、各機関でのゲノム情報の取扱いについて調べたところ、セキュリティ対策やプライバシー保護対策が不完全な機関も見受けられ、また、実際のデータ保管は個々の研究者レベルで行われていることも多いとしている⁹⁹。そのような機関からデータが流出する可能性は少なくなく、また、データ等が他機関に関係していた場合、影響は大きくなる。物と違って、情報はいったん流出したら取り戻すことはできないものとなる。

個人情報保護法は研究の場合でも適用され、先述のようにゲノムデータ、特にシーケンシングデータは、一般的に個人識別符号として個人情報扱いになるとともに要配慮個人情報になっている。研究においては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」¹⁰⁰（以下「ゲノム指針」とする。）に個人情報保護法の趣旨が取り入れられ、原則として匿名化された試料・情報を用いて研究を実施しなければならず、また、匿名化されていない試料・情報を原則として外部の機関に提供してはならないとされている。こうした措置により、データ提供者の身元が露呈される可能性は低い。

ⁱ 「匿名化」とは、氏名、生年月日、住所、個人識別符号等、個人を識別する情報を削除することであるが、シーケンシングデータそのものが個人識別符号になっている場合、断片化、SNP や SNR 除去等のデータ加工により個人を識別できなくすれば、当該シー

一方、提供者の同意等があれば匿名化の措置を施さない場合も認められており、極端に言えば、米国の PGP のように、データが無制限に公開されることを前提とし、自分のゲノムを完全公開してもよいという者のみからデータを収集するという方策も考えられる。

以上、研究の場合、現段階では制度的に一定の安全性は確保されていると考えられる。

(5) (日本での) クリニカルシーケンシングにおける個人情報の保護

クリニカルシーケンシングの場合、特に全ゲノムや全エクソームシーケンシングが行われた場合、それによって得られる遺伝子・変異から、疾患に直接関与するもの、また、いくつかの遺伝子・変異の組み合わせが疾患や形質に結びつく場合もあり、漏えいした場合の影響は従来の遺伝子検査によるそれを上回るものと考えられる。

またクリニカルシーケンシングの場合は臨床なので、匿名化(データ加工も含めて)が原則の研究の場合と異なり、患者への返却・開示が基本であり、流出した際に氏名等が連動して個人が特定されてしまう可能性がある。

これに関する規制としては、従来の遺伝子検査と同様、個人情報保護法等とそれを踏まえた「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」による規制がなされている。これにより、ゲノムデータについては一般的に個人情報となり、またゲノム情報は一般的に要配慮情報になっている。ただし、シーケンシングデータは、従来の遺伝子検査と違って、データ自体が個人情報にならない場合はほとんどなく、大部分が個人情報かつ要配慮情報となるため、シーケンシングデータが生データのまま(たとえ氏名等の情報が除去されていても)、提供者の同意なく第三者に提供されたり利用されたりすることはない。

なお、それでもゲノムの生データのみハッキングや流出の可能性もあるが、ただ日本の現状では、個人情報と関連付けられるようなデータ(Y染色体の繰返し配列と姓の関係等)は公開されていないことから Gymrek らと同様な手法を用いても個人の特定は困難であろう。なお、現在は日本では PGP のような個人のゲノム等を積極的に公開するようなプロジェクトもない。

ケンシングデータ自体は個人情報とはならず、当該データを同意によらず利用することも可能になる。

このようなことから、日本の場合、現段階では技術的・制度的に一定の安全性は確保されていると考えられる。

(6) 比較分析

① 対米国○

米国では、HIPAA において、遺伝情報は本人を識別するための氏名、住所、生年月日等の 18 種の情報に入っておらず、公開されても、同法による保護はあまりなく、機関内委員会での審査も厳密でない。(ただし「遺伝子差別禁止法」(GINA) の中では遺伝情報の守秘・保護規定がある。)

一方日本では個人情報保護法に基づき、シーケンシングデータ自体は通常、個人識別符号として個人情報扱いになるとともに要介護情報になり、米国と同程度以上の規制はなされている。

なお米国ではシーケンシングデータを手がかりに、公開データから個人の特定を行った例があるが、これは同国に個人情報と関連付けられるような各種の公開データが存在していたとい事情もあった。これに対し、日本の現行システムでは、公的データのみからの個人の特定は困難と考えられる。

これらのことから、個人情報の保護は、少なくとも制度的には日本では米国と同等以上に保護がなされており、そのことが普及を阻害する原因になっているとは考えにくい。

② 対従来 of 遺伝子検査×

従来 of 遺伝子検査でも目的 of 遺伝子・変異に特化しており、漏えい時の被害はそれなりにあるものの、生データのみだと個人特定には至らない。一方クリニカルシーケンシングの場合、保護すべき情報量・データ量が多く、漏えい時の影響は従来 of 遺伝子検査を上回る。「個人情報保護法」、個人情報保護委員会・厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」等、制度面では整備されているが、違法なハッキング等も考えられ、生データのみ of 流出でも個人特定に至る可能性がわずかながら否定できない。これはクリニカルシーケンシング of 普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究でのゲノム提供者の個人情報の保護についてはゲノム指針により担保されてお

り、研究、外部提供、委託に際し試料・情報は原則として匿名化され、また提供者の同意なく他の者に開示することを禁じている。

これに対し、クリニカルシーケンシングでの個人情報の保護については、ゲノム指針の準用になるものの、「個人情報保護法」、「個人情報保護委員会・厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」等で制度的には担保がなされている。

技術的には、匿名化が原則の研究と異なり、患者への返却・開示が基本であり、流出した際に氏名等が連動して個人が特定されてしまう可能性がある。また、生データのみでの流出でも個人特定に至る可能性もわずかながら否定できない。

こうしたことがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) 個人情報保護に関する方策

セキュリティ保護のための対応策として、まず、技術面としては、ゲノム情報の盗取や不正利用等が絶対にできないように厳重な管理を行うことが求められる。たとえば分析等も中央のコンピュータで直接行うようにし、インターフェイスを厳重にし、他機関からは容易にダウンロードできなくすることである。

先述の公開データからのゲノム提供者特定を考慮すると、今後シーケンシングのデータを公開する際には、たとえ開示先が研究・医療関係者等限定的なものであっても、匿名化に加え、少なくとも他の公開データを用いても提供者が特定できないような措置をとることが必要になる。

具体的には、匿名化の一環であるが、公開できるデータを加工する（たとえば STR 等家系や個人が特定されるものについては除去する）、公開する相手を信頼できる者に限定する、又はゲノムデータとともに公開される余分な情報はできるだけ省略する等の方法が考えられる。

一方、制度面では個人情報保護法に基づく対応を確実にいき、遺伝情報の誤用をなくすよう、監視していく必要がある。また公開・共用する場合は、各機関の公開データベースのフォーマットを合わせ、一括して管理していくことが効果的かもしれない。

また、万一データの漏出が起きた時の措置もあらかじめ考慮しておく必要がある。（研究が中心になるが）資金拠出機関は、そのような際にデータ提供者や政府やメデ

ィア等に連絡するシステムを整備しておかねばならない。また、漏洩が生じた時、データ提供者に情報を伝え、彼らを保護するため、漏出のもたらす害についてどの程度になるか研究しておくことも必要だろう。また、ゲノムデータの漏出の頻度や規模を最小限に抑えるため、各研究機関で保護されたゲノムデータの安全性を確認するための統一的なプロトコルや評価システムを設けることも必要だろう。

さらに、関係者は、ヒトに関するデータ保護に関する倫理や技術について学ぶことで、ヒューマンエラーによるデータ漏出の可能性を最小限にしていく必要がある。

なお、各国の機関はゲノムに関する個人情報の保護に関し協力を行おうとしている。2013年6月5日、米国 NIH、英国 Wellcome Trust Sanger Institute、中国 BGI 等、13カ国 69機関からなるコンソーシアムは、医師や研究者らがゲノム医学のデータの共有を可能にするための組織を創設することを発表した¹⁰¹。同組織では個人の DNA をその医療情報と結びつけ、適切に共有ができるような標準や方策を開発していく予定とのこと。これまで多くのシーケンシングデータが生み出されているが、その保管のやり方や正確さの評価のための基準がなく、また、法的なハードルもあって共有はあまり進んでいなかった。

こうしたデータ共有の仕組みが確立されれば、大量のデータの分析が容易になり、疾病の原因究明や治療等の研究、また臨床応用等も大いに進むことが期待されるが、それだけデータの管理には万全を期さねばならない。

同コンソーシアムでは、匿名化の方法や秘匿すべき情報について共通認識を確立することにより、法的ハードルをクリアするとともに、患者自身が、自分の医療情報やゲノムのデータ等に対し、一定の関与ができるような仕組みも設けようとしている。

このような、個人データの扱いについて、いわゆる世界標準のようなものができ、各拠出機関も拠出先にそれを厳守させるようになれば、そうした情報を集めた際にコンプライアンスが守られ、また利用しやすいものとなると考えられる。

表 6-6 個人情報の保護 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米○、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> 個人情報保護法等で措置。 ゲノム指針は準用。 現行システムでは公開データからの個人の特定は困難。 保護すべき情報量・データ量多く、漏えい時の被害大。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> シーケンシングデータを手掛かりに公開データから個人を特定した例あり。 HIPPAがあるが保護が不完全な部分あり。 	<ul style="list-style-type: none"> 個人情報保護法等で措置。 目的の遺伝子・変異に特化しており、漏えい時の被害はシーケンシングに比べ小さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 個人情報保護法等で措置。 ゲノム指針によりゲノム提供者の個人情報を保護。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> 遺漏やハッキングへの対応技術開発。 		

6. 3. 2. 2. 2 遺伝子差別

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

遺伝子差別	米国遺伝情報差別禁止法(GINA)、保険加入、保険業者によるデータ利用、雇用との関係、社会の支援、遺伝子差別禁止に関する国際協調
-------	--

(専門家等から聴取した意見)

なし。

(1) 遺伝子差別に関する状況と課題

① 遺伝子差別について

遺伝子疾患を持つために保険への加入、就職、進学等に際し不利になるという遺伝子差別が生じる可能性がある。たとえば、保険に加入するに際し、保険会社が加入希望者に遺伝子検査を受けることを要請し、その結果に基づき保険加入の是非を判断したり保険料の額に差をつけたりするようなケースが考えられる。かかる遺伝子差別は、個人情報の保護では対応できない部分がある。

② 遺伝子差別の国際的経緯

この遺伝子差別の問題については、国際的には以下の経緯がある。

1997年にユネスコにより「ヒトゲノム及び人権に関する世界宣言」¹⁰²が発表され、その中で、「何人も、遺伝的特徴に基づいて、人権、基本的自由及び人間の尊厳を侵害する意図又は効果をもつ差別を受けることがあってはならない。」(第6条)とされ、遺伝情報に基づく差別が禁止された。

そして2003年にはユネスコにより「ヒト遺伝データに関する国際宣言」¹⁰³が発表された。同宣言においては、「ヒト遺伝情報等は、差別する目的又は烙印を押すことにつながる目的のために用いられないことを保証するあらゆる努力がなされるべきである。」(第7条)とされたほか、先の宣言より規定が具体化され、「個人を特定できるヒト遺伝情報(略)は、(略)第三者、特に雇用主、保険会社、教育機関及び家族に対して開示、若しくは入手可能とすべきではない。」ⁱ(第14条b)とされた。

ⁱ 国際人権法に沿った国内規範によって限定的に認められる重要な公共の利益のためである場合、又は事前の、自由意思下の、適正な情報に基づく、明示的な同意が国内規範及び国際人権法に従って得られている場合は除かれる。

その後、1997年にWHOの「遺伝サービスに関するガイドライン」¹⁰⁴で、「遺伝子情報や検査の結果は、生命保険を含むあらゆる保険の加入時の要件となるべきではない。」とされた。

③ 遺伝子差別の課題¹⁰⁵

遺伝子差別における問題として、とりわけ大きく問題になるのが保険加入についてである。すなわち、遺伝情報を保険加入時の審査に利用することによって、特定の染色体や遺伝子の異常を持つ者が保険加入を拒否されたり、高額な掛け金を要請されたりする可能性である。

またこれに付随して、保険加入者や保険加入を考えている者が、保険会社との交渉の過程で「知らないでいる権利」を侵害されるおそれや、本来は検査を受けたいと思っている者が保険会社による差別を恐れて「知る権利」を放棄しなければならない可能性等が生じる¹⁰⁶。

このため上記の国際的な宣言等において、保険加入における遺伝情報に基づく差別の禁止や、遺伝情報の入手の禁止について規定がなされている。

しかし一方で、加入における差別が禁止されることにより、「逆選択（adverse selection）」と呼ばれる問題が生じる可能性がある。すなわち、遺伝子検査により、自分が発病する可能性があることを知っている人が、高額な保険商品（生命保険）に加入することにより、利益を得ようとするのである。

リスクの高い者にも低い者にも同じ保険料率が課されるならば、リスクの高い者は相対的に安く保険を買えるため、保険に過剰投資をするようになる。すると、保険会社は採算を確保するため保険料率を引き上げる。すると、リスクの低い者は割が合わなくなり、保険に入らない又は脱退するようになり、保険制度の崩壊につながる可能性が生じる。

特にこのような問題は、民間における保険が主体となる場合に問題が生じる。たとえば米国では健康保険及び生命保険の両方で問題が生じ、国民皆保険制度や国民医療保障が発達している欧州諸国や日本においては主に生命保険が問題となる。

現実には、保険加入による遺伝子非差別により、保険料が高額になったり、保険制度が崩壊したりという報告はなされていないが、将来的には生じる可能性はある。

遺伝子差別に関し、保険加入と同等の位置づけで議論されるのは雇用においてであり、各国は雇用者による、遺伝子による採用の差別を禁止している。

だが、雇用者にとっても、将来特定の疾病に罹患し、職場を逸脱しなければならない者を採用するのは避けたいかもしれない。特にそれが確実であれば、健康診断と同様、むしろそれを用いないのは非合理であるとも考えられる。それは進学においても同様であろう。

なお、結婚の場合、配偶者同士の合意に基づき行われるものであり、結婚相手にどのような条件を要求するかは本人の考えによるものと考えられる。このため保険加入や雇用と原則を結婚という私的な領域に適用するのは困難だと思われる。

(2) 米国等における遺伝子差別

米国では 2008 年 5 月、遺伝情報による差別の禁止、遺伝子検査受検の要請、遺伝情報の取得・開示の原則禁止等を目的として「遺伝子差別禁止法」(GINA)¹⁰⁷が制定された。(GINA 以前より、人種や体色、性別等に基づく差別や、雇用における年齢差別、障害に基づく差別を禁止する法律が複数存在していたが、これらでは遺伝情報に基づく不当な取扱いを十分に扱えていなかった¹⁰⁸。) その中で特に健康保険に関しては、遺伝情報に基づく差別的取扱いを禁止するとともに、本人や家族に対し、加入時に遺伝子検査を要請することや、遺伝情報を要求したり入手したりすることを原則として禁止している。(ただし既に発症している場合、それに基づき保険料を増額することは認めている。) また雇用においても、遺伝情報に基づいて差別すること(採用拒否、解雇、給与、雇用期間、雇用条件、特権等に関して) や、遺伝情報を要求したり購入したりすることを原則として禁止している。これら GINA の違反事項については、一定期間内に適切な是正措置が取られなかった場合に、1 名当たり 2,500 ドルから最大で 500,000 ドルの追徴課税が科される。こうした措置もあって、米国では GINA の制定以来、遺伝情報に基づく差別はあまり起きていない¹⁰⁹。

なお、保険に関する遺伝子非差別は、米国では健康保険 (health insurance) は対象とするが、生命保険 (life insurance) は対象としていない。たとえば所得補償保険 (disability insurance) や長期介護保険 (long term care insurance) には適用されない。各国も同様な状況である。これは先述の逆選択の問題から、保険料率に大きく影響してくることも一因だと推察する。

(3) 従来の遺伝子検査における遺伝子差別

従来の遺伝子検査では特定の染色体や遺伝子の異常に特化して行われることから、限定的ではあるが疾病等との関係がある程度明確であり、それが不適切に利用されることにより差別につながる可能性はある程度大きい。

日本は遺伝子非差別に関し、それを直接の対象とした法整備はなされていない。従来、「男女雇用機会均等法」（昭和 47 年 7 月 1 日法律第 113 号）等を除き、そもそも差別を禁止する法律はなかった。2013 年になってやっと「障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律」（平成 25 年法律第 65 号）が制定された。同法では、行政機関や事業所が、障害を理由として障害者でない者と不当な差別的取扱いをすることにより、障害者の権利利益を侵害することを禁じている（第 7 条、第 8 条）。だが、現在は障害者でない状態にあるが、将来の受障を予測する情報である遺伝情報のみを有する存在に対する差別的な取扱いについては同法の保護の対象外となる。また日本は 1995 年に国連人種差別撤廃条約に加入しているが、条約の求める法整備をしていない。

これら、遺伝を直接対象とした法律の整備が進んでいない背景として、日本は基本的に単一民族であるため、差別という意識自体が希薄であることが一因だと考えられる。このため、いきなり遺伝子差別を禁止する法律を作ろうとしても現実的ではないとする考え方もあり、これまであまり議論は進展してこなかった¹¹⁰。

遺伝子検査に特化して規制する国の指針等は存在しておらず、「研究」を対象とするゲノム指針の規定が準用される。だが、(4) で詳述するように、ゲノム指針自体、(研究であるということもあり) 差別に関しては対応していない部分もある。前述のように、ゲノムデータは個人情報保護法上、個人識別符号として個人情報になり、またゲノム情報は一般的に要配慮個人情報になる。だが、本人の了解により本人を通じ第三者に手渡されることは禁じていない。また、米国 GINA では家族歴も保護の対象となっているが、個人情報保護法では家族歴や家系図は明確な地位を得ていない¹¹¹。

保険関連では、保険業法における生命保険業免許及び損害保険業免許の付与に当たっての審査基準として、「保険契約の内容に関し、特定の者に対して不当な差別的取扱いをするものでないこと」（第 5 条第 3 項ロ）が求められているが、遺伝学的な特徴に関する情報を用いることが「特定の者に対して不当な差別的取扱い」に相当するかどうかは十分に検討されていない¹¹²。

国のガイドラインとして、「金融分野における個人情報保護に関するガイドライン」¹¹³では、「金融分野における個人情報取扱事業者は、・・・次に掲げる場合を除くほ

か、取得、利用又は第三者提供を行わないこととする。」とされ、その中で「⑦保険業
その他金融分野の事業の適切な業務運営を確保する必要性から、本人の同意に基づき
業務遂行上必要な範囲で機微（センシティブ）情報を取得、利用し、又は第三者提供
する場合」とされている。その Q&A には、その具体例として「金融機関が保険金の
支払いや借り手の与信判断をするために、被保険者や借り手の健康状態に関する情報
を各種法令や社会通念等に照らし適切といえる方法で、かつ保険金の支払いや与信判
断のために必要な範囲内で、被保険者や借り手から同意を得て取得すること」が挙げ
られているが、これでも、遺伝情報が「健康状態に関する情報」と言えるか、また「各
種法令や社会通念等に照らし適切といえる方法」であるか否か明確でない。

雇用関連では、2015 年 5 月の労働安全法の改正を踏まえ、厚生労働省が「雇用管
理に関する個人情報のうち健康情報を取り扱うに当たっての留意事項」を同年 11 月
に改正し、新たに「健康情報は労働者個人の心身の健康に関する情報であり、本人に
対する不利益な取扱い又は差別等につながるおそれのある機微な情報であるため、事
業者は健康情報の適正な取扱いに特に留意しなければならない」（第 31 (1)）としてい
る。

国の規制以外では、関連 10 学会が 2003 年に出した、「遺伝学的検査に関するガイ
ドライン」¹¹⁴において、「発症予測を目的とする遺伝学的検査の対象者は、一般に健
常者であるため、厳格なプライバシーの保護及び適切な心理的援助が措置されなけれ
ばならない。特に就学、雇用及び昇進、並びに保険加入などに際して、差別を受ける
ことのないように、配慮されなければならない。」とされている。ただ、こうした学会
レベルの指針では強制力がなく、歯止めにならないことが懸念される。

実際には「差別」として禁止できなくとも、「遺漏」や「目的外使用」等で禁止でき
れば、このような問題に実質的に対応することは可能だとする考え方もある¹¹⁵。日本
では不正競争防止法がこの部分をカバーしておりⁱ、たいていの行為は既に処罰の対象
になっているとされるが、不完全である。

以上、個人情報保護法やその関連規定はあり、また各種の規制・制度もある。だが、

ⁱ 不正競争防止法はその第 21 条において、営業秘密の不正取得、不正な使用・開示、横領、
義務に反した不消去等の行為を後半に処罰の対象としており、法定刑の上限は 10 年の
懲役 1,000 万円の併料である。

それらを合わせて考えてみても、遺伝子差別に対する直接的な禁止を行っていないかったり、強制力を持たなかったりする。このため、あえて遺伝情報を保険加入や雇用の際に用いる事業者が出てきても歯止めがかけられぬ状態である。

(4) 研究における遺伝子差別

研究の場合、科学技術会議が2000年に出した「ヒトゲノム研究に関する基本原則」¹¹⁶においては、「提供者の遺伝情報は、人としての多様性を示す基盤であり、提供者は、研究の結果明らかになった自己の遺伝情報が示す遺伝的特徴を理由にして差別されてはならない。」とされている。

ただ、検査結果の参加者への開示は基本的に義務付けられてはいないため、参加者への開示前に一定の歯止めがかかり、差別につながる可能性は低いⁱ。このこともあり、同原則を踏まえて作成されたヒトゲノム指針においては、このような差別規定はない。その代わりに、同指針に基づく「説明文書の記載に関する細則」には試料提供者に説明すべき事項として、「予測される研究結果及び提供者等に対して予測される危険や不利益（社会的な差別等社会生活上の不利益も含む）」という記載があり、また同指針には「研究責任者は、提供者の同意がない場合には、提供者の遺伝情報を、提供者以外の人に対し、原則として開示してはならない。」（8 遺伝情報の開示（5））という規定がある。しかし、これだと逆に、保険会社や雇用者からの依頼により提供者が開示を同意せざるをえなくなる場合もあると考えられ、遺伝子差別に対する決定的な歯止めとはならない。

(5) (日本の) クリニカルシーケンシングに関する遺伝子差別

クリニカルシーケンシングの場合、疾病に関連する遺伝子や変異等が多く見つかる可能性があり、またそれらの組合せが疾病や形質の原因である場合もあり、たとえ相関性が低くても、それが不適切に利用されることにより差別につながる可能性は、遺伝子検査の場合と比較してより大きいと言える。

また、クリニカルシーケンシングの場合、開示が特に義務付けられていない研究の場合と違い、臨床なので医師のカルテに書き込まれ、それにより差別につながる可能

ⁱ ただ最近では、研究結果について偶発的所見も含め積極的に開示しようという動きも出てきた。

性がある。すなわち、患者に対する開示義務が出てくるため、患者がたとえば保険会社から保険加入や継続の要件としてシーケンシング情報の提供を求められた場合、拒否することができなくなるのである。

日本の風土もあって、現実にはそのような行為が行われているとの報告はないが、今後、クリニカルシーケンシングを普及させていくためには、そのような懸念に対してもしかるべき対応が必要になってくると考えられる。

(6) 比較分析

① 対米国×

米国では「遺伝子差別禁止法」(GINA)の中で、健康保険に関しては、遺伝情報に基づく差別的取扱いを禁止するとともに、本人や家族に対し、加入時に遺伝子検査を要請することや、遺伝情報を要求したり購入したりすることを原則として禁止している。(ただし既に発病している情報に基づき保険料の増額をすることは認めている。)また雇用においても、遺伝情報に基づいて差別すること(採用拒否、解雇、給与、雇用期間、雇用条件、特権等に関して)や、遺伝情報を要求したり購入したりすることを原則として禁止している。

一方、日本は遺伝子非差別に関し、それを直接の対象とした法整備はなされていない。個人情報保護法やゲノム指針等、各種の規制・制度もあるが、遺伝子差別に対する直接的な禁止を行っていなかったり、強制力を持たなかったりする。このため本人に遺伝情報を要求する等して、あえて遺伝情報を保険加入や雇用の際に用いる事業者が出てきても歯止めがかけられぬ状態である。

実際には日本の風土もあって、そのような行為が行われたことはないが、これがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来の遺伝子検査×

特定の染色体や遺伝子の異常に特化して行われる従来の遺伝子検査は、限定的ではあるが疾病との関係はある程度明確であり、それが知られることによって差別につながる可能性がある。一方クリニカルシーケンシングでは疾病に関連する遺伝子や変異等がより多く見つかる可能性が高く、またそれらの組合せが疾病や形質の原因である場合もある。だが、疾病との相関性が低いものもあり、それにもかかわらず差別が行われるとしたらそれはより合理的でないものとなり、それが普及を阻害する原因にな

っている可能性がある。

ただ、制度的には遺伝子差別自体に対する明確な法規制はなく、それは従来の遺伝子検査でもクリニカルシーケンシングでも同様である。

③ 対研究×

研究の場合、検査結果の参加者への開示は基本的に義務付けられてはいないため、参加者への開示が行われなければ差別につながる可能性は低いと考えられる。そのためか、ゲノム指針では、このような差別規定はない。その代わりに「研究責任者は、提供者の同意がない場合には、提供者の遺伝情報を、提供者以外の人に対し、原則として開示してはならない。」（8 遺伝情報の開示（5））という規定があるが、これだと逆に、保険会社や雇用者からの依頼により提供者が開示を同意せざるをえなくなる場合もあると考えられ、担保とはならない。

一方、クリニカルシーケンシングの場合、研究の場合と違って医師のカルテに書き込まれることにより、差別につながる可能性がある。すなわち、患者に対する開示義務が出てくるため、患者がたとえば保険会社から保険加入や継続の要件としてシーケンシング情報の提供を求められた場合、拒否することができなくなる可能性がある。

不正競争防止法では「遺漏」や「目的外使用」としてたいていの行為は既に厳罰の対象になっているものの、抜け穴がある可能性がある。

法規制以外では、「金融分野における個人情報保護に関するガイドライン」では、機微（センシティブ）情報を取得し、利用し、又は第三者提供を行う場合の規定が定められているが、明確でない部分がある。また関連 10 学会が 2003 年に出した、「遺伝学的検査に関するガイドライン」に就学、雇用、昇進、保険雇用等での差別禁止規定があるが、これらに関しては強制力がなく、歯止めがかからないことが懸念される。

こうしたことがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

（7）遺伝子差別に関する方策

遺伝子差別に対する対策として、どのようなことが考えられるか。

まず、米国の GINA のような遺伝子差別を直接制限する法律の制定が考えられる。たとえ日本の風土・文化としてそのようなことが実際には起こりにくいとしても、遺伝子差別の可能性のあるかぎりには適切な措置が必要となる。

ただ、保険に関して言えば、日本の場合、国民皆保険制度の下、健康保険においては一定の措置がなされているが、さらにそれを民間保険で補強するための措置となる。また生命保険については、逆選択の観点もあり、それまで対象に含めるのは考慮が必要である。

なお、このような遺伝子による保険加入の非差別は真に妥当だと言えるか。

保険会社は加入時に既に症状が発症している場合、それによる加盟を拒否したり保険料率を上げたりすることは認められている。これは保険が加入者全体のプール金で成り立っている以上、他の加入者との不公平をなくすため、当然のことである。

遺伝子検査の場合、現在発症しているわけではないので、それにより差別を設けるというのは一見、不当であるように思われる。だが、Huntington 病のように、将来的にはほぼ 100%罹患することが分かっているのであれば、既に罹患しているのと同じことではないだろうか。また、たとえ 100%に発症するものでなくでなくとも、変異により 50-80%の罹患が分かっている乳がん遺伝子 BRCA1 及び BRCA2 等の場合、同じ保険料率にするのは逆差別になるかもしれない（筆者の見解）。

そうなると、発症確率に応じ、保険料率を設定するというのも、ひとつの合理的な選択肢しかもしれず、少なくとも Mendel 型の遺伝をとる疾病については可能かもしれない。

ただ、発症確率が 100%でなければ、保険料率をどのように設定するかは困難な課題である。また、慢性疾患を含め、通常の疾病では遺伝子や変異により発症確率が明確に定まっていない。疾病に非常に小さな寄与をもたらす遺伝子や変異が多く存在し、むしろ生活習慣や環境の方が大きく寄与してくることも考えられる。（たとえば飲酒や喫煙、食べ物の嗜好にも影響するが、その違いにより保険料率は差別されていない。）

クリニカルシーケンシングによる検査の場合、問題がさらに複雑化する。全ゲノム上での関連遺伝子及び変異、さらに非遺伝子部分にも遺伝子発現の調節等を通じリスクとの関係が不明な因子が多く存在すると考えられる。それらを全て計算し尽くした上で、保険料率を設定するのは極めて困難であり、現段階ではそれを根拠として保険料率に差別が行われること自体非合理である。

ただ、将来的に、それらの関係がかなり正確に解明されたならば、それに基づいて、全ての寄与率を反映して算出するソフトウェアを作り、それに則って保険料を決めるということは将来的に可能かもしれない。それは特定の遺伝子や変異についての差別

というより、全体を統計的データのもとに合理化するものになるとも考えられる。

ただこれはあくまで将来の知見の向上と、啓蒙により人々の遺伝子やゲノムに関する考え方が変化するのを待つしかない。

現実的に解決策として考えられるのは、遺伝子による保険会社の差別を認めた上で、発症リスクのある人々が、遺伝子検査を受けなくても入ることのできる生命保険（ハイリスク・プール）が用意されることであろう。（実際に、先述の英国の決定に対し、Huntintong 協会がその創設を同国政府に要望した。）また、公的資金により、そのような人々の保険負担を減らす、又はそのような人々への保険そのものを公的なものとする事などが考えられる。

これらを含め、クリニカルシーケンシングの普及に対し、いかなる方策が適切かは現段階では明言はできないが、いずれにせよ、制度面での検討が必要であろう。

6-7 遺伝子差別 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）

- ・ 遺伝子差別自体に対する明確な法規制なし。（日本の風土・文化との関係もあり。）
- ・ 疾病に関連する遺伝子や変異等が多く見つかる可能性があり、またそれらの組合せが疾病や形質の原因である場合もあり、相関性が低くても不合理な差別につながる可能性あり。
- ・ 医師のカルテに書き込まれることにより、患者への依頼により保険等での差別につながる可能性あり。
- ・ 関連10学会の指針に就学・雇用・保険加入等での差別に配慮規定あり。

米国

- ・ 法律（GINA）により就職・保険加入等の際の遺伝子差別禁止。

従来の遺伝子検査

- ・ 特定の染色体や遺伝子異常に特化して行われることから、限定的ではあるが疾病等との関係がある程度明確であり、差別につながる可能性あり。

研究

- ・ 参加者への開示は基本的に義務づけられていない。
- ・ ゲノム指針に規定なし。

対応策

- ・ 遺伝子差別が起こらないような制度面での検討。

6. 3. 2. 2. 3 偶発的所見

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

偶発的所見	ACMG勧告、偶発的所見の区分に応じた取扱い、返却すべき遺伝子変異のリスト、患者の知らないでいる権利、治療法が未開発の場合、検査の煩雑化とコスト増大、小児検査と将来予測権
-------	---

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(偶発的所見等の海外の状況)
・英国の10万ゲノムプロジェクトでは、シーケンシングを行った際に15の遺伝子に変異があった場合は患者に通知することにして いる。56遺伝子では多すぎるため、真に重要なものに絞った。(d)
・米国で主に物議を醸しているのは、商用臨床検査として行われたESに含まれる偶発的所見にどう対応するかという問題。潜在的な 訴訟に対する防衛的な意味あいも少なくない。(E)
・米国の場合、そもそもGS診断を数十万円で行っており、その対応も検査費用に含まれていると考えればよい。(E)
・ACMG勧告はあくまで臨床での偶発的所見の取扱いを対象としており、臨床研究・臨床試験を含めた研究一般は対象としていな い。(b, c)
(偶発的所見等への対応のあり方)
・ゲノム解読における偶発的所見は知らせるべきではない。患者がショックを受け、それに伴う余分な検査が必要となる。また医師 はその細かい要求に対応できない。コストもかかる。(E)
・日本の場合、商用臨床解析としてGS・ESが行われていないので、米国のガイドライン等をそのまま輸入すると研究の発展が阻害さ れるおそれがある。(E)
・東北メディカル・メガバンク計画は研究の一種だが、偶発的所見の開示法についても検討しており、英国10 万人ゲノム計画での返却計画を賞賛する。(X)
・偶発的所見の中で、研究の発展に役立つものは今のところ数十個に限られている。このため、その数十個(56遺伝子)をセットにし て金を出して行う検査を作ればよいのではないか。(E)
・偶発的所見が得られた場合の対応に迷わなくてすむよう、56遺伝子の部分のみブロックしたパネルを作製した。(U)
・日本では、治験において患者の遺伝子の検査を行うとき、ゲノム指針が適用されない。PGXの市販後調査等 で経験したが、インフォームドコンセント等が確実になされていない場合もあると考えられる。研究と治験とでこれほど乖離してても よいのか。(N)
・偶発的所見については、問題は比較的はっきりしており、文化的背景をどのように考えるかといった点を除けば、落としどころは見 えてきたと思っている。(F)
・偶発的所見をどのように定義するかも大切。研究、クリニカルシーケンシング、DTCというcontextで整理して考える必要がある。偶 発的所見の対象とすべき遺伝子リストというも提案されているが、そのような遺伝子について100%の精度で解析・解釈するのは非 常に困難。つまり、責任問題が発生するようなことでは、善意で対応できなくなる。そもそもそういうことであれば、偶発的所見の対 象となる遺伝子についてのきちんとした解析を行い、コストを取るということが本来の姿ではないかと思う。善意でたまたま見つけたと いうcontextと、責任が発生するような義務化を、コストを取らずに課すことはどうなのか、ということがある。(O)

(1) 偶発的所見に関する状況と課題

① 偶発的所見

臨床検査の過程において、本来の検査目的外の、患者の健康等に影響を及ぼす可能性のある変異が発見されることがある(以下「偶発的所見(incidental findings)」とする)。特にクリニカルシーケンシングを行った場合、本来の検査目的以外の部分も自動的に読み取られ、偶発的所見が得られる可能性が必然的に高まることになる。だが偶発的所見に具体的にどのように対処すべきかの基準がはっきりせず、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻んでいる可能性がある。

これに関し、2013年7月、米国臨床遺伝学会（ACMG）は、クリニカルシーケンシングを行う場合、検査室は特定の遺伝子の変異については患者の希望の有無にかかわらずその解析を行い、その結果を返却すべきとする旨の勧告（以下「ACMG 勧告」とする）¹¹⁷を出した。同勧告についてはその後、倫理的、法的、科学的観点等から各種の議論がなされている。これに関しては自著論文¹¹⁸でそれらの議論の分析を行っているが、ここではクリニカルシーケンシングの普及の観点から分析を行うこととする。

② 米国の ACMG 勧告

ACMG 勧告の要点は以下のとおり。

- ・検査室がシーケンシングを行う際には、検査の依頼元（医師）からの指示にかかわらず、指定された 56 種類の遺伝子について変異の有無かを調べる必要がある。（各検査室の判断で他の遺伝子や変異を追加してもよい。）
- ・検査の結果、同遺伝子の変異により将来的なリスクがあることが分かった場合には、検査室は、検査を依頼した医師にその結果を報告する必要がある。
- ・当該報告は、患者の年齢にかかわらず行う必要がある。
- ・医師はクリニカルシーケンシングの性質と限界について把握し、患者に対し、偶発的所見が得られる可能性があることを注意喚起しておく必要がある。

③ 議論されてきた問題点

（ア）患者の「知らないでいる権利」と自律性

偶発的所見の返却や開示に対する反対意見としてまず挙げられるのが、患者は「知る権利」と「知らないでいる権利」を有し、患者の意向に反して偶発的所見の報告・開示を行うのは患者の「知らないでいる権利」を侵害するというもの¹¹⁹¹²⁰。また、偶発的所見の返却や開示は患者の「自律性 (autonomy)」を損ねるとする意見もある¹²¹¹²²。患者が「知らないでいる権利」や自律性を保持することによるメリットと、情報を知らせられないことによって患者自身が被る生命や健康へのリスクをどう比較考量するかに関しては非常にデリケートな議論がある。

（イ）通知された患者の負利益

上記「知らないでいる権利」や自律性とは別に、疾病等のリスクを知らされた患者

ⁱ 当初、本勧告がオンラインに掲載された段階では 57 種類であったが、論文化に際し、遺伝子 NTRK1 がリストから削除され、56 種類となった。

が、実際に各種の不利益を被らないかという問題もある。たとえば、疾病になる可能性が確率的に高いというだけで、予防のために本来受けなくてよい治療を受け、それが元でかえって悪い結果となる可能性もあり、そのような治療に要する費用の負担や、精神的な負担についても懸念されるとする意見がある¹²³。なお、遺伝子に変異があることが検査室から医師に報告され、カルテに記載されてしまうことで、入学、就職、保険加入等において申告が必要となり、不当な差別を受けるとする懸念もある¹²⁴。(6.3.2.2.2と関連。)

(ウ) 臨床遺伝子検査に用いられる変異の有効性

臨床遺伝子検査に用いられる変異が真に有効なものか疑問視する意見もある(文献2)。個々の遺伝子の異常は、疾病との関係が不確実なものであり、しかもそれはあくまで将来の可能性を予測したものにすぎないということで、仮にリストを作成するならば、その選定基準をより厳しくし、必要最低限のものに絞るべきだとする。(ただ実際には、ACMG 勧告のリストに掲載されているものは、リスクがある程度確立し、寄与が大きいものに絞られている。)

(エ) 偶発的所見の解析による検査室や医師の負担の増大

現実的には、かかる報告や開示を検査室や医師に義務づけることは負担が大きいとして抵抗がある¹²⁵。今後、疾病に関連したヒト遺伝子やその変異が解明されれば、リストに入る遺伝子の数は増加していくことが予想されるが、掲載遺伝子の増加に伴い、患者が何らかの疾病をもつ可能性が高くなり、それだけカウンセリングの必要性が増すことになる。すると従来のように、1人1人の患者に多数の医療関係者が、遺伝子変異の意味や治療法等について何時間もかけてカウンセリングを行うことが困難となる。また、掲載された遺伝子の変異について解析を行うことで余分なコストや労力がかかることも考えられ、それを誰が負担するのかという問題が起こる。

(オ) 小児のリスク

今回の勧告は小児にとって望ましくないとする反対意見もある¹²⁶。大人になってから発症する疾病で、小児の時に対処ができないものについては、あえて検査を行う必要も、またその結果をただちに報告・開示する必要もなく、また、小児には遺伝子の変異や将来疾病になることについてしっかり受け止めるだけの力がないため、そのような検査の実施や検査結果の報告・開示は先に延ばすべきだとする考え方である。

(2) 米国における偶発的所見

上述のように、米国ではACMC勧告により、56種の遺伝子に対する偶発的所見の開示が推奨された。これは絶対的な基準ではなく、各事業者が参考にすべきものとの位置づけであるが、これがあることで、各事業者は検査を行う上での一つの拠り所ができた形になっている。

なお、米国の大統領生命倫理検討委員会は2013年12月、「予期し、通知する～臨床、研究、直接販売における偶発的・二次的所見の倫理的管理」という報告書を発表し¹²⁷、遺伝子検査等も対象にしている。その中で、専門家によりガイドラインを策定し、偶発的所見の種類に応じた行動基準を決めてそれを関係者で共有すること、患者が偶発的所見について開示を望まない場合には、医師はその信認義務と調和する範囲内でそれを尊重すべきだとする等について勧告を行っている。これは開示すべき遺伝子をリスト化することに根拠を与えるとともに、患者の自律性や知らないでいる権利にも配慮していると考えられる。

(3) 従来の遺伝子検査における偶発的所見

従来の遺伝子検査においては、個々の目的に特化したマイクロアレイや制限酵素等が用いられ、偶発的所見は基本的に想定されていなかった。

このため、形式的には(4)に述べるように、ゲノム指針が研究について定めた既定の準用となるが、そもそも対象としてあまり考えられることはなかった。

なお、日本には遺伝子検査に関する国の指針等は存在しない。また、遺伝医学関連10学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹²⁸や、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」¹²⁹等、各種観点から学会のガイドラインが存在するが、いずれも偶発的所見の扱いに関して明記したものはない。しかし従来の遺伝子検査では、上述のように、偶発的所見に関し、そのために支障をきたすことはないと思われる。

(4) 研究における偶発的所見

偶発的所見については、クリニカルシーケンシングに先行して、遺伝学研究、ゲノム研究等における取扱いに関して議論が行われてきた。

かつては、通常、研究上で得られた研究参加者に関する個別の知見が、参加者本人

に還元されることはなかった¹³⁰ (131132i)。

しかし、遺伝学者の中に、思わしくない事象がゲノム上で発見された場合、研究参加者はそれを知る権利があるという考え方が出てきた¹³³。画像診断の分野では、研究に用いる前に、放射線技師が患者の撮像で偶発的所見の有無を確認するようになってきており、これに倣い、ゲノムの解析の場合も、研究者は試料を自身の研究に使用する前に、健康に影響する一連の特定の遺伝子に関してはその解析を行うべきだとする考えが支持を得てきたのである¹³⁴。こうして、研究で得られた偶発的所見の取扱いについての方策が必要になってきたⁱⁱ。

こうした研究に関しては、ゲノム指針では、その策定（平成 13 年 3 月）に際し、患者の知らないでいる権利、自律性、人命救助の観点等から厳しい議論がなされ¹³⁵、研究責任者の責務として「提供者が遺伝情報の開示を希望していない場合でも、遺伝情報が提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ有効な対処方法があるときは、提供者に対し十分な説明を行った上で、当該提供者の意向を確認し、なお開示を希望しない場合には開示してはならない」（8(4)細則）旨が規定された。これはもともと、研究ではゲノム中の目的のところだけではなく、いろいろな部位を対象とするからという狙いがあったと考えられる。なおその後平成 25 年 2 月には、偶発的所見に関し「提供者等からインフォームド・コンセントを受ける際にはその方針を説明し、理解を得るように努めなければならない」（8(2)細則）旨が追加されている。

（5）（日本の）クリニカルシーケンシングにおける偶発的所見

前述のように日本には遺伝子検査に関する国の指針等は存在しない。また遺伝医学関連 10 学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」等、各種観点から学会のガイドラインが存在するが、いずれも偶発的所見の扱いに関して明記したものはない。

-
- i その理由として、次のようなことが挙げられる。①研究の遂行に際し情報漏洩や不適切な介入等がないようにするため。②個別の結果を伝えることを誘因にして研究参加者（被験者）を集めるのは研究倫理に反するとの考えから。③研究用に提供される試料から提供者情報は原則として匿名化されており、それを元に戻すのは不可能か又は大きな困難を伴うことから。実際に、健常者へのコホート研究等の場合、検査結果の返却は行わない旨をあらかじめ断った上で協力を依頼するケースが多い。
- ii 「東北メディカル・メガバンク計画」（コホート研究として研究に分類。）においては、資料提供者への偶発的所見等の返却方法について検討を実施している（同計画関係専門家より（2015 年））

ゲノム指針では、「診療において実施され（中略）医学的に確立されている臨床検査及びそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は、（中略）本指針の対象としない。ただし、（中略）関係学会等において作成される指針等を参考に、本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる」（第 1 基本的考え方 2(1)）とされている。これを踏まえ、臨床遺伝子検査において、仮にゲノム指針に準拠して偶発的所見に対応することがなされた場合はどうか。（この場合、提供者は「患者」、研究責任者は「検査室」となる。）同指針では、十分説明を行った上でなお患者が非開示を求めた場合は開示してはならないということまで明記されており、これにより ACMG 勧告のように、偶発的所見について通知された医師の判断についての明確な記載がないことにより医師から患者に無条件に全ての情報が伝えられてしまうことには歯止めがかけられると考えられる。（実際には準拠して考えるだけでなく実際の規定に反映される必要があるが。）また、同指針における「遺伝情報が提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ有効な対処方法があるとき」が具体的にはどのような場合を指すのかについては、個々の機関の判断に委ねられており、このため各機関の知見の差により異なる判断が行われてしまう可能性があるⁱ。

（6）比較分析

① 対米国×

米国ではACMGで56の遺伝子の変異については臨床検査室から医師への報告の必要性について勧告を行った。また大統領生命倫理検討委員会の報告において、研究・臨床・消費者直販型検査全般における偶発的所見等についてのガイドラインを設定した。

一方日本では研究はゲノム指針により患者の自律性尊重等の規定があるが、臨床での偶発的所見等に関する規定はなく、ゲノム指針の準用になっているのみである。また開示する変異については個々の機関で独自に検討するしかなく、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来ⁱの遺伝子検査×

ⁱ 実際に、(株)三菱総合研究所「平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書～医療現場におけるゲノム医療の実施状況～」において、クリニカルシーケンシングを実施している病院へのインタビュー調査によると、偶発的所見等への対応方法等を含めた方針については、複数の施設が ACMG 勧告を参考にしているとの回答があった。

従来の遺伝子検査では最初から目的を絞って検査を行うため偶発的所見は基本的に生じない。しかしクリニカルシーケンシングでは本来の目的以外の領域も必然的に読み取られ、そのために偶発的所見を生じる可能性が高い。これは説明に時間を要するため、クリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。(ただし、目的の部分のみ読み取るパネルの開発は進展。)

なお、制度的には、研究ではゲノム指針により患者の自律性等が規定され、臨床ではそれを準用することとしており、これは従来の遺伝子検査でもクリニカルシーケンシングでも同様である。

③ 対研究×

研究の場合、ゲノム指針において、研究責任者の責務として、提供者が遺伝情報の開示を希望していない場合でも、遺伝情報が提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ有効な対処方法があるときは、所定の手続きを踏んだ上、提供者に対し十分な説明を行った上で、当該提供者の意向を確認し、なお開示を希望しない場合には開示してはならない旨等が規定されており、研究に関しては一定の措置がなされていると考えられる。

一方、クリニカルシーケンシングの場合、日本には臨床遺伝子検査に関する国の指針は存在せず、また各種学会のガイドラインにも、偶発的所見の扱いに関して明記したものはない。

ゲノム指針には、診療において実施されるヒトゲノム解析等においても「本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる」とのみ記載があるが、準用規定であるため、その対応の仕方は曖昧である。このことがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(6) 偶発的所見に関する方策

ACMG 勧告のようなものを国において法令化や指針化を行い、何らかの強制力(法的強制力に限らず、行政的影響力、資金拠出による影響力等も含む)を持たせるには、まだ議論すべき点がある。だが、開示が患者にとって確実に有益な遺伝子変異であれば、それを何らかの形で示しておくことが、現場において実際に偶発的所見が生じた際に慌てず対処するための一つの目安になる。それにより、各検査室に偶発的所見の扱いを委ねることによる報告のばらつきをなくすことで、クリニカルシーケンシング

の普及につながる可能性がある。

ただその場合、リストに掲載される遺伝子については、その開示が患者にとって真に有益で信頼のおけるものになるようにするため、その掲載基準をいっそう具体化・数値化するとともに、研究の成果を確実かつ迅速に反映させていくための工夫が必要であり、独自の検討を行った上でリストの絞り込みや追加等を行うことも考えられるⁱ。

また、同勧告では検査室に分析結果の報告を義務づけたものの、医師から患者への開示については義務づけていないため、不鮮明な部分が残る。患者からの開示拒否があった場合はどのように対処すべきか明確化する必要があるとともに、検査実施前に患者側が非開示を希望するものに関しては解析を行わない等の対応の必要性について検討が必要だと考えられる。これは患者が小児であった場合の親への開示においても同様である。

また、現行のリストが変更され、新たな変異が追加された場合、以前に臨床検査を行った患者に対する追加的な開示の必要性や開示方法については、今後検討が必要だと考えられる¹³⁶。

ACMG の作業部会は同勧告に際し、対価の支払い、情報の返還の仕方、遺伝子による差別等について、今後の課題だとの認識を示している。

今後、少なくとも学会レベルで何らかの基準が検討されてもよく、その際、ACMG が提示している 56 の遺伝子は、一つの目安になると考えられる。それを基本にして、日本人特有の遺伝子・変異等を踏まえ、リストの絞り込みや追加を行えばよい。

ただ、日本独自の環境も考慮しなければならない。米国では遺伝子検査自体が相当高額であり、偶発的所見への対応のコストもその中に含まれているという見方もできるが、日本の場合は皆保険制度となるため、クリニカルシーケンシングを通常の遺伝子検査と同等の価格設定にした場合、対応コストを考えると医療機関の負担が増大する。特に、異常が発見された場合、患者が衝撃を受け、各種検査が必要になる可能性がある（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。一つの手として、56 遺伝子のみを対象として対価を払って検査を行うという選択肢を設定する場合以外は、もともと当該遺伝子の検査は対象外とするような設定もありうるかも

ⁱ クリニカルシーケンシングを実施している英国 100K Genome Project において、実施主体である Genomics England は患者に対し、ACMG 勧告の 56 遺伝子のうち 15 遺伝子のみを選定して開示することとしている（同プロジェクト関係専門家より（2015年））。

しれない（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年）、ゲノム医学専門家（拠点形成に関与）より（2014年））。その場合、目的とする部分以外はマスクするというキットも検討されておりⁱ、それを利用するという手もある。実際には、患者の自律性尊重や、医師の負担軽減の観点等から、ACMGの勧告に従わず、患者にリスト中の遺伝子のうち何を選択するか決めさせている検査室も出て来ている¹³⁷。業務がいつそう煩雑化する可能性もあるが、そのような方法についても検討の余地があると考えられる。

なお、研究と臨床、また遺伝子検査直接販売は、検査者・被検査者が各々異なるものではあるが、米国大統領生命倫理検討委員会の報告のように、偶発的所見への対処について、検査や研究における医師や研究者のあり方、遺伝子直接販売業者のあり方等、その共通性と立場の違いを含め、総合的な検討を行うことが、本件についての理解を深め、適正な対処方法を見出すための一方策となるかもしれない。

表6-8 偶発的所見 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> ①本来の目的外の部分を読み取られ、偶発的所見を生じる可能性あり。説明に多大な労力を要する。 臨床検査室への報告、医師から患者への開示において義務が発生する可能性あり。 目的の部分のみ読み取るパネルを開発中。 研究でのゲノム指針（患者の自律性等）を準用。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> ①は同じ。 米国臨床遺伝学会（ACMG）で56の遺伝子変異の無条件の臨床検査室から医師への開示を勧告（その後修正）。 大統領生命倫理検討委員会報告において、研究・臨床・直販型全般におけるガイドライン設置。 	<ul style="list-style-type: none"> 最初から対象を絞って検査を行うため、基本的に偶発的所見は生ぜず。 研究でのゲノム指針（患者の自律性等）を準用。 	<ul style="list-style-type: none"> （偶発的所見等を含め）参加者への開示は基本的に義務付けられていない。（だが近年、その取扱いについての検討も実施。） ゲノム指針により患者の自律性が規定
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> 目的とする部分のみに特化し偶発的所見の生じないパネル開発（既に開発済みのものあり）。 開示すべき遺伝子・変異や患者対応のガイドライン策定。 		

ⁱ これを可能とするため、Illumina社は、56遺伝子部分のみをマスクした状態でシーケンシングを行うことのできるパネルを開発している（同社関係者より（2015年））

6. 3. 2. 3 有効性

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、有効性について分析を行う。

有効性としては、正確性と迅速性がある。正確性についても迅速性についても技術面での対応が主になり、シーケンシング技術の改良が中心になるが、正確性については、技術開発だけでは克服しきれない生物学的問題もある。これを補う面で各種オームの測定と組み合わせることで正確性の向上が期待される。また、制度面で検査の標準化や、データベースを充実させる等により検査を正確・迅速に行うために役立つと考えられる（6. 3. 2. 7、6. 3. 2. 8. 2と関連）。

なおシーケンシング技術開発については、自著¹³⁸において米国と日本の状況を比較しているが、ここではそのうち有効性に関し、日本でのクリニカルシーケンシングの普及促進を図るという観点から分析を行う。

6. 3. 2. 3. 1 正確性

（文献のキーワード・トピックス）（表5-4から再掲）

正確性	機器固有の問題	シーケンサーの精度、機器固有のエラー、シーケンシングエラー率の改善、繰り返し配列の存在、技術・精度等の限界
	原因変異の特定と生物固有の問題	変異と疾患の関係、遺伝子と環境の関係、変異の浸透度と発症率の関係、遺伝子型と表現型に関連した偽陽性、効果の少ない多数の変異の存在、変異と分子・シグナル経路の関係把握、ネットワーク生物学の発展、ドライバー変異の特定家系に関する情報収集、患者数の少ない疾患とバスケット試験、がんでの変異の多様性、がんでの各種細胞の混在と単細胞でのシーケンシング、遺伝子領域・タンパク質コード領域以外の原因、薬効との関係、抗がん剤抵抗性の出現
	オミックスによる信頼性向上	慢性疾患対応等での各種オミックス(トランスクリプトーム、エピゲノムシーケンシング・解析等)を利用した総合的分析、大規模プロジェクト実施
	医療データとの統合、精密医療	医療データとの統合、精密医療、電子健康記録との統合利用、遺伝子型と表現型の国際情報共有、バイオバンク運営体制整備、バンクの国際連携、バンク試料の知的財産権、試料提供者への成果還元

（専門家等から聴取した意見）（表6-3から再掲）

（従来技術）
・少し前にはマイクロアレイを使って塩基配列を決定するアレイがあったが、精度を欠いていたため次世代シーケンサー登場後は全く使われなくなった。(E)
・がんセンターでは50個くらいのがん遺伝子をシーケンシングする遺伝子キット（キャンサーパネル）を開発、この他、数十遺伝子からなるミクロイドパネルもあり、そのような少ない遺伝子でシーケンシングするという方法も必要。(P、Q)

<p>(正確性)(技術的問題)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精度は現在でも十分なレベルである。(errorが若干伴うことは承知の上で使いこなせばよいので。)もちろん、現在のシーケンサーではshort readしか得られないので、構造多型などの解析能力は貧弱で、全てを解明できるわけではない。(自分たちのゲノム医学センターではPacific Biosciences社のRSIIを積極的に用いている。)(O) ・試料によって高い精度が必要になる場合はある。がん組織の場合、正常細胞も混ざっているため、何百回も読み直す必要がある。(I, J)
<p>(シーケンサー開発への資金拠出)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというものではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K) ・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(F) ・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
<p>(オミックス)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レアな遺伝子変異の解明のためには解析するゲノム数が多い必要があるが、そのために海外とのコンソーシアムを設けると、人種が異なると変異も異なる可能性がある。(P, Q) ・モノにもよるが典型的な遺伝病以外、生殖系列の変異は「可能性」でしかなく、より症状に近いプロテオームやメタボロームとの連携が必要。一方、がんはプロテオームやメタボロームを調べてもよく分からず、ゲノム解析をした方が早い。また遺伝病も症状から診断できるのは必ずしも多くない。(F) ・個人的にはプロテオミックスの重要性はこれからだと思っている。(E) ・自分たちのやっているTranscriptomeの解析は、ゲノムと別の進化を遂げている。これらとゲノムのシーケンスをカプセルさせて出てくる新たな学問領域があり、その観点からゲノムも大量に扱いたい。(C) ・日本は「タンパク質3000プロジェクト」により、それまで先行していた米国のプロジェクトではできていなかった構造を次々に決定した。これにより、重要な発見がもたらされ、「ターゲットタンパク質プロジェクト」に移行するとともに、多くの構造解析の専門家が生まれ、全国に散らばった。(G) ・ヒトプロテオームにはかつて「セルイノベーション事業」の中でプロジェクトとしてやっていこう意見も出たが結局含まれなかった。現在は個人の研究費で参加している。(A) ・ヒトマイクロバイオームコンソーシアムは個人の研究費で参加している。(B)

(1) 正確性に関する状況と課題

① シーケンサー等の障壁

シーケンサーの進展は目覚ましく、コスト(6.3.2.6.1)や速度(6.3.2.3.2)は等比級数的な伸びを示している。正確性についても、当初のものとは比べ、精度は大幅に向上した。ただ、次世代シーケンサーは目的のゲノムを短い断片にして個々のシーケンシングを行い、後にそれを手掛かりに断片の並びを決めるため、その並べ方にミスが生じたり、繰り返し配列の部位は読めなかったり等の機器固有の問題が残る。また、試料の問題もある。がん細胞の場合、正常組織も混ざっているため、配列を何度も読み直さねばならない(国内シーケンシング受託企業関係者より(2014年))。

② 生物学的な障壁

シーケンシングにより多くの遺伝子の変異が明らかになるが、それにより、各種疾患に関し、どの程度まで正確な予測が可能になるか。

疾患の原因遺伝子や変異が特定されていれば、当該遺伝子や変異の部位を調べることで将来的な発症の有無をかなり正確に予測することができるが、実際には、そのように明確に特定されている場合は多くない。

その理由としては、疾病に関与する遺伝子や変異がまだ発見されていない場合や、たとえ発見されていても、関与する遺伝子・変異が多く、その1つ1つの寄与率が低いため、発見された遺伝子だけでは完全に説明できない場合があること、そもそも遺伝子・変異だけでは説明できず、環境その他の要因が原因となること等である。こうした、いわゆる生物学的な原因で遺伝子と疾患の関係を正確に対応付けるには本来限界がある。

③ シーケンサー利用の診断精度面での課題

実際のクリニカルシーケンシングを行う際の精度はどうか。

疾患の原因となる変異が研究により既に解明されている場合、クリニカルシーケンシングで当該変異があるかどうかを調べることで疾患を特定することができる。

これに対し、疾患の原因そのものがまだ解明されていない場合は、いきなり患者にシーケンシングを行ってもその結果にどう対処すべきか分からない。そのためには疾病と遺伝子・変異の関係を解明する研究の成果を待つ必要がある。

がん等、体細胞で生じた突然変異が原因で特定部位に生じたものであれば、患者の患部と正常部位のゲノムを比較することで原因遺伝子・変異の解明がある程度期待されるものの、それが未知の遺伝子・変異であった場合、シーケンサー自体の精度や生物学的要因、環境要因等もあり、臨床用としてはまだ適用できない。

こうした原因遺伝子や原因変異の解明には、規模を増大させ、国際協力により多数のシーケンシングを行うことで、その解明の確率が高まると考えられ、これについては後述する。

④ 既存のデータベースの質の問題

標準化とも関連するが、考慮しなければならないものとして、診断を行う場合に根拠として用いる、遺伝子や変異と疾病との関係についての情報の正確さがある。

A. Nekrutenko らは主要科学誌に掲載された塩基配列等の論文を調べ、その分析結果を再現するために必要な手法等のデータが掲載されていないものがかなりの割合であることを指摘している¹³⁹。また、Ioannidis らはマイクロアレイに関する論文について再現実験を行ったが半数以上が再現できなかったことを指摘している¹⁴⁰。

配列だけではない。国際的なデータベースに登録されている遺伝子について、その annotation（遺伝子注釈）にも誤りが多く見つかっている¹⁴¹。

シーケンシングで大量のデータが生産される時代となったことで、データに誤りが発見され、論文が訂正されたり差し戻されたりするケースも出てきている。これは研究者や試料収集を行う病院関係者がそのような大量データの扱いに慣れていないのも一因だろう¹⁴²。しかし、このような誤ったデータが検証されずに放置され、それを研究者が用いて新たな論文を書いたり、ましてや臨床診断に用いられたりするとさらに問題は広がる。（6. 3. 2. 8. 2と関連。）

⑤ クリニカルシーケンシングによる検査の標準化の問題

クリニカルシーケンシングによる診断精度を上げるのに重要なものとして、標準化がある。試料の収集、処理、シーケンシング、データ解析や記載方法等の各段階で標準的な方法を確立し、それに倣うことで、診断の確実性・信頼性を高めることである（6. 3. 2. 8. 2と関連）。

⑥ オミックス利用による正確性の向上

正確性の向上のために、ゲノム以外のオームすなわち、エピゲノム（DNA メチル化、ヒストンメチル化・アセチル化）、トランスクリプトーム（RNA）、プロテオーム（タンパク質）、メタボローム（代謝物）の解析と併せて実施する（トランスオミックスという）ことの効果について考察する。

少なくとも研究においては、トランスオミックスによる、膨大な相関関係の解析を通じ、疾病の原因究明やメカニズム解明につながるものと期待される。そして、それにより原因マーカー又は診断マーカーとして確立したものについては、次に臨床での利用が期待される。

クリニカルシーケンシングで明確な結果が得られなかった場合でも、他のオームに原因が見つかる場合もある。特に、ゲノムより症状に近いプロテオームやメタボロームとの連携が有効である（ゲノム医学研究専門家より（2014年））。また、検査のために侵襲的な措置が必要な場合、検査に高額な費用を要する場合等には、他のオームを調べることでスクリーニングとして代替することも想定される。

そのためには、そもそも他のオミックスについても十分な知見が蓄積されていなければならない。また、オミックス相互間の関係も把握されている必要がある。すなわち各オーム・オミックスの研究が進展していることが必要になる。

(2) 米国のクリニカルシーケンシングにおける正確性

米国では各種のシーケンサーが開発されてきており、民間を中心に精度面での向上も図られている（6. 3. 2. 6. 1で詳述）。

各種のオミックスを利用することでより正確な検査が期待できるが、米国は現在行われているほとんどの国際プロジェクトに積極的に参加しており、その成果を主体的に利用できる立場にある。

なお標準化やデータベースなども正確性に寄与するが別途（6. 3. 2. 7、6. 3. 2. 8. 2）分析する。

(3) 従来 of 遺伝子検査における正確性

従来 of 遺伝子検査で検出できる染色体や遺伝子異常は限定的であるが、もともと性質や疾病との関係が分かっている染色体や遺伝子のみを対象としているため、ある程度正確であるⁱ。なおその手順についての標準化も図られてきている（6. 3. 2. 7）。

(4) 研究における正確性

研究におけるシーケンシングもクリニカルシーケンシングも、使用できる技術はほぼ同じものである。シーケンシング技術の向上により精度は向上しているが、シーケンサー固有の問題（繰り返し配列の不読等）もある。だが研究の場合、まだ原因が分かっていない疾病等について、その原因やメカニズムを解明していくことがシーケンシング利用の主な目的となる。生物学的な限界等も踏まえた上で、トランスオミックス等も併用しつつ解明を行っていくことになる。むしろ、各種の技術をその場で試行錯誤しつつ、研究の中で正確性を高めることが目的でもあるため、もともと普及のためのハードルはそれほど高くはない。

ただ診断精度の向上のために、各種オーム・オミックスの研究が進展していることが必要であり、それらは、個別の機関での実施には限界があり、協力が必要となる。

このうちゲノムの場合、シーケンサーの発達等によりコスト的にはずいぶん安価に

ⁱ 以前は塩基配列を行うことも可能なマイクロアレイもあったが、精度を欠いていたため次世代シーケンサー登場後には全く使われなくなった（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。

なっているが、レアな疾病をもつ患者を集めたりするには、国内だけでなく国際協力が必要となる。(ただし後述するように可能なかぎり日本人特有のデータセットを整備することも必要である。)

表6-9に2012年末段階での主なオミックス国際協力を示すが、日本の協力状況はプロジェクトによって格差がある。FANTOMプロジェクトのように日本が主導して行っているものもあるが、HUPOのように各機関が自前で参加しているものもあり

オーム名	プロジェクト名	概要	実施期間	参加国・機関	日本参加機関 予算措置	参加国義務 日本の貢献
ゲノム	国際ヒトゲノムプロジェクト (IHGP)	ヒトの全ゲノムを解読。	1991-2003	米国、英国、日本、仏国、韓国、中国	理研、東大、慶應、東海大 予算措置○	染色体別分担 結果的に日本は6%解析
	国際HapMapプロジェクト	ヒトの全染色体について、塩基配列の違い(SNPs)の地図であるハップマップを作製しデータベース化。	2002-2005	米国、日本、英国、カナダ、中国、ドイツ	理研 予算措置○	染色体別分担 結果的に日本は25%解析
	1000人ゲノムプロジェクト	世界中の1,000人以上のゲノムを解読し、詳細かつ医学的に有用なヒトの遺伝的変異の情報を含むマップを作製。	2008-	英国、米国、中国	日本は不参加	日本は不参加
	国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC)	2万5,000人分(50種類のがんについて、それぞれ500ずつ)の試料を解析。(日本はウイルス性肝炎を担当)	2008-	10カ国13機関	理研、がんセンター、基盤研 予算措置○	\$2,000万/1種 日本はウイルス性肝炎分担
	国際ヒトマイクロバイオームコンソーシアム (IHMC)	数百名の健康及び病態からの口腔、鼻腔、消化器系、泌尿生殖器系、皮膚の各細菌叢のメタゲノム解析等。	2008-	9カ国	東大等 自主財源対応	可能な範囲で協力
トランスクリプトーム	FANTOMプロジェクト	RNA転写産物の同定。これまでラット・マウスで実施されてきたが、今後ヒトを主体に実施。	2000-	15カ国50機関以上	理研が中心 大学等参加 予算措置○	可能な範囲で協力 日本が中心
プロテオーム	ヒトプロテオーム機構 (HUPO)	各部位等について計12のプロジェクトを設置し、国際協力で解析実施。今後、Protein Atlas作製、タンパク自動同定システム整備等で大規模化予定。	2001-	個人で参加 カナダ機関、民間等支援	横浜市大等 自主財源対応	可能な範囲で協力 日本は1番染色体コードタンパク解析
メタボローム	INTERMAPプロジェクト (参考)	4,000人以上の尿サンプルを採取し、食事習慣と高血圧との関係を調査。	1996-1999	米国、日本、英国、中国	滋賀医科大等 自主財源対応	各国のサンプルを分担
エピゲノム	国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC)	ヒトの各種組織について、人種、性別、年齢等考慮しつつ1,000のエピゲノムを解析。	2010-	米国、EU、イギリス、韓国、独、カナダ、日本	がんセンター等 JST/CRESTで 予算措置○	運営委メンバーは\$1,000万/5年

(プロテオーム専門家より (2010年)、メタゲノム専門家より (2010年))、さらに1,000人ゲノムプロジェクトのように参加すらしていないものもある。

(5) (日本の) クリニカルシーケンシングにおける正確性

クリニカルシーケンシングではゲノム全体を網羅的に調べることにより広範な遺伝子・変異についてのデータが得られ、その中には従来の遺伝子検査の対象も含まれる。ただ、クリニカルシーケンシングで検出された変異はその意味が不明なものや、関係が希薄なものも多く、生物学的な障壁があるほか、シーケンサー固有の問題によるエラーもある。

なお、現在、日本では臨床での利用を視野に入れたシーケンサーの開発はほとんど行われていない状況である (6.3.2.6.1)。

(6) 比較分析

① 対米国比較△（日本特有なものであればやや×）

正確性に関し、シーケンサー固有の問題（繰り返し配列の不読等）や読み取り精度によるエラーについては、同じ技術を用いるのであれば日本においても米国においても同じである。

また遺伝子変異と性質や疾病との関係について、不明なものや解釈の定まっていない場合が多くあり、データベース等の用い方によっては異なる結果となるが、公的なデータベース等はある程度共有化が図られている。ただし日本人には日本人特有の疾患や遺伝子上の特徴があり、それを踏まえた整備も必要だと考えられる。

各種のオミックスを利用することでより正確な検査が期待できるが、国際プロジェクトが実施はされているが、ほとんどのプロジェクトに積極的に参加している米国に比べ、日本はそれらへの参加や支援の状況が各プロジェクトにより異なっており、一貫した国際協力は行われていない。そのことは進んだ情報を日本に取り入れにくくなるかもしれないが、実用化段階ではそれほど差にはならないように思われる。ただし国際協力に参加することで、日本に多い疾患や変異に対する研究等を優先して実施できる可能性も広がる。

これらのことから、クリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性もあるが、米国と比べ日本で大いに問題があるわけではないと考える。

② 対従来遺伝子検査比較×（従来の遺伝子検査と同じ部分については△）

従来の遺伝子検査で検出できる染色体や遺伝子異常は限定的であるが、クリニカルシーケンシングではゲノム全体を網羅的に調べることにより、広範な遺伝子・変異についてのデータが得られる。クリニカルシーケンシングは一般的に従来の遺伝子検査の対象も含まれる。その場合の正確性はほぼ同じであるため、単純に従来の遺伝子検査の代用として用いる場合には、正確性が普及を阻害する原因になっているとは考えにくい。

ただ、もともとその性質や疾病との関係が分かっている染色体や遺伝子のみを対象としている従来の遺伝子検査に比べ、クリニカルシーケンシングで検出された遺伝子や変異はその意味が不明なものが多い。また、シーケンサー固有の問題（繰り返し配列の不読等）や読み取り精度によるエラーもある。このように、網羅的検査として用いる場合は、正確でない面がクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になって

いる可能性がある。

③ 対研究比較×

研究におけるシーケンシングもクリニカルシーケンシングも、使用できる技術はほぼ同じものである。シーケンシング技術の向上により精度は向上しているが、繰り返し配列の不読等シーケンサー固有の問題もある。

だが研究の場合、まだ原因が分かっていない疾病等について、その原因やメカニズムを解明していくことがシーケンシング利用の主な目的となる。生物学的な限界等も踏まえた上で、トランスオミックス解析等も併用しつつ解明を行っていくことになる。このため正確性についてはもともと期待されておらず、むしろ、各種の技術をその場で試行錯誤しつつ、研究の中で正確性を高めることが目的でもあるため、普及のためのハードルは低い。

一方臨床の場合、研究の成果により明らかにされた原因・メカニズムを利用し、また診断精度向上のためにトランスオミックスの解析結果も利用しつつ、実施していくわけであり、研究に比べ、検査そのものが初めから正確であることが期待される。このため、正確性のハードルは高く、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) 正確性に関する方策

正確性の向上のためには、技術的な対応として、シーケンサー等の機器の高度化がある。たとえば、1つの断片の読み取りの長さ（リード長）が長いシーケンシング技術の開発等の技術開発が必要である。ただ、既にかかる目的でのシーケンサーの開発は米国等の企業が実施して相当先行しているため、これから日本で行政が主導して開発する意義は少ないと考えられる。また、海外で迅速性を有する機器が開発された場合、日本でもそれが速やかに導入されるものと考えられる。

また、オーム・オミックスに関する知見を増やすことで正確性の向上につなげられることが期待されるが、各オーム・オミックスに関する国際協力が積極的かつ平仄のあった参加をすることにより、各プロジェクトにおける情報やデータを入手しやすくなり、また、日本が必要なデータを、主導的に各国から集めることも期待される。

さらに、これら各国際協力は、オーム領域毎にばらばらに行われている感が否めない。今後、これら協力によって得られた全ての知見を統合して、いっそう進んだ成果

を出すとともに、それを各種研究、さらにクリニカルシーケンシングに活かしていくことが必要と考える。

なお、制度面では、検査の標準化や、疾病と変異の関係等のデータベースの高度化等が考えられるが、それは別のところで扱う。

表 6-10 有効性（うち正確性） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米△（×）、対従×（△）、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> ①シーケンシング技術の向上により精度が向上。 ②繰り返し配列の不読等シーケンサー固有の問題あり。 ③公的データベース等ある程度共用化が図られている。 ④オミックス利用により正確な診断が期待。 変異と疾患の相関性が低い場合は臨床に使用できない。 診断精度向上のためトランスオミックスの利用が期待されるが研究の成果を待つ必要あり。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> ①～④同じ。 	<ul style="list-style-type: none"> 検査対象の染色体・遺伝子異常は限定的だが意味づけができるものに特化されその範囲内では正確。 	<ul style="list-style-type: none"> 同じ。 変異と疾患の相関性を見出すこと自体が研究目的の場合あり。 トランスオミックスの利用により疾病の原因究明やメカニズム解明が期待。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> シーケンサーの正確性向上。 		

6. 3. 2. 3. 2 迅速性

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

迅速性	シーケンシング速度の迅速化	シーケンサーの発達、シーケンサー開発への資金拠出、検査の迅速化
-----	---------------	---------------------------------

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(シーケンシングの速度)
・GSはサンプル調整に時間を要し、3週間程度かかる(ESは1週間)。これをHIV検査のようにほぼ1週間で結果が出るようにしなければならない。(P、Q)
・デスクトップ型シーケンサーでESを3日でできる。(E)
・GSのデータは転送に時間がかかる。1人の患者のがんを調べるには、がん細胞と血液細胞からDNAを抽出してシーケンシングを行う必要があり、1テラバイト必要。また、出たデータをネットでサーバーに転送するのも時間がかかる。(P、Q)
・シーケンサーの臨床応用上の問題点は時間で、特に情報解析の時間がネックになる。新たなシーケンサー開発が進んでいるので、コストとともに改善していくと想定。(F)

(1) 迅速性に関する状況と問題点

技術面から見ると、当初はシーケンシングには数か月を要し、従来の遺伝子検査と比較にならなかった。だが、シーケンシング技術の進歩により急速に迅速性は増している。2005年頃から次世代シーケンサーが次々と市場化され、2007年以降、各社とも年2回の割合でバージョンアップを図ってきたことにより、等比級数的にシーケンシング速度が増加してきた(図6-2)

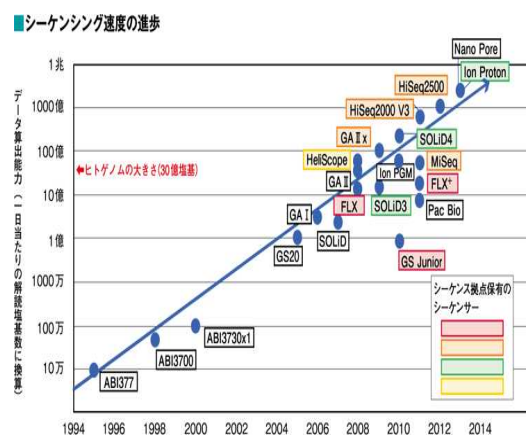


図6-2 シーケンシング速度の進歩

143。

このため急速な技術の進展によりシーケンシングのコスト・時間はそれに追いつきつつある(表6-11)¹⁴⁴。本データは2012年3月段階のものであることを考慮すると、現在はシーケンシング技術はさらに増強され、シーケンシングの完了までの時間は、特に部分的なシーケンシングや全エクソームシーケンシングの場合、マイクロアレイとシーケンシング終了までの時間はほぼ変わらなくなっていると考えられる

(ゲノム医学専門家(大規模臨床遺伝子検査室運営)より(2014年))。

比較項目		GS	オリゴDNA マイクロアレイ
実験日数	Genome	6~13日	3日
	Transcriptome		1.5日
1ランで解析可能な サンプル数	Genome	0.5~2	1~16
	Transcriptome	8~	8~32
マッピング		必要	不要
データサイズ/ サンプル	Genome	10Gb~	~10Mb
	Transcriptome	~10Gb	~数Mb
インフォマティシヤンの必要度		高	低~中
ランニングコスト	Genome	100万円以上	2.5~10万円
	Transcriptome	~15万円	2.5~4万円

注: Genomeとはヒトゲノムを指し、GSでは全ゲノムのリシーケンシング、オリゴDNAマイクロアレイではコピー数解析/切断点解析/既知SNP解析を行う場合を意味する。

だが、それを踏まえて解析を行おうとする場合、シーケンシングの場合は膨大なデータを踏まえての検討が必要であり、まだまだ時間がかかる(ゲノム医学専門家より(2014年))。

さらに、これを検査機関に依頼する場合、まだ日本国内でシーケンシングを自ら行っている機関はあまりなく、試料を海外に送付し、返送されるのに時間を要する。

(2) 米国における迅速性

米国の場合、国内に自らシーケンシング・解析を行っている検査機関が多くあり、検査機関に依頼する場合、自国内での送付・返送のためそれなりに迅速に検査結果が得られると考えられる。

なお米国では各種のシーケンサーが開発されてきており、民間を中心に迅速性の向上も図られている(6.3.2.6.1で詳述)。

(3) 従来の遺伝子検査における迅速性

従来の遺伝子検査技術は、酵素やマイクロアレイ等を用いて、目的とする遺伝子等の重複・欠失・変異状況を調べたり、RNAの発現を調べたりすることにより行われてきた。マイクロアレイ等による検査は、迅速に実施できるものとして遺伝子検査の主流を占めてきた。ただ、それなりに技術開発は行われてきたが、その検査には一定の手順が必要になるため、スピード面ではあまり大きな進展はみられていない。ただ、検査機関への委託によるルーティン化により、一定の期間での検査が行えている。

(4) 研究における迅速性

研究の場合、研究機関はシーケンサーを導入し、シーケンシングを自ら行う場合はあるが、後述のクリニカルシーケンシングの場合と同様、解析に時間を要する。また検査機関に依頼する場合もクリニカルシーケンシングと同様な問題がある。だが、研究においては、多少時間を要してもできるだけ正確な解析を行うことができれば、ある程度容認される面もあると考えられる。

(5) (日本の) クリニカルシーケンシングにおける迅速性

クリニカルシーケンシングでは、上述のように解析を行うのに時間がかかることに加え、検査を検査機関に依頼する際、さらに海外に送付してシーケンシングや解析を行わせ、それを返却するという機関が多いため、時間がかかる場合が多い。

なお現在、日本では臨床での利用を視野に入れたシーケンサーの開発はほとんど行われていない状況である（6. 3. 2. 6. 1）。

(6) 比較分析

① 対米国×（シーケンシング技術の開発に係ることは△）

シーケンシングにはかつては相当な時間を要していたが、次世代シーケンサーの登場後、技術の急速な発達により、急激にスピードが増大している。これは日本も米国も条件としては同じである。ただし、クリニカルシーケンシングは一般的には医療機関からの依頼により検査機関が行うことになると考えられるが、シーケンシング機関が国内に豊富に存在する米国と違い、日本の場合、国内に迅速にシーケンシングを行い返却してくれる検査機関がほとんど存在せず、シーケンシングを行う海外との往復に時間を要する。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来の遺伝子検査×

マイクロアレイは、比較的短時間で実施できる方法として遺伝子検査の主流を占めてきた。ただ、技術開発は行われてきたが、一定の手順が必要になるため、スピード面では大きな進展は見られていない。一方、シーケンシングは従来の遺伝子検査に比べ、かつては相当な時間を要していた。だが次世代シーケンサーの登場後、技術の急

速な発達により、シーケンシングのスピードは急激に短縮され、進展が停滞気味の従来法に追いついてきている。ただし、従来の遺伝子検査もクリニカルシーケンシングも一般的には医療機関からの依頼により検査機関が行うことになると考えられるが、クリニカルシーケンシングの場合は、行った後のデータの解析のために時間がかかり、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究でのシーケンシングの場合、たとえ時間をかけても、目的とする結果に到達するというのが重要である。研究者間の競争もあり、迅速性はあるに越したことはないが、検査結果が得られるのに特段の期限が設けられているわけではない。このため普及のためのハードルは低い。

一方クリニカルシーケンシングの場合、患者がいる以上、その結果を迅速に出し、患者に開示した上で次の措置を考えていく必要がある。このため迅速性のハードルは高く、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) 迅速性に関する方策

今後、迅速性を向上するために必要なこととしては、技術面では、1 つは迅速にシーケンシングが行えるシーケンサーを開発することだろう。ただ、既にかかる目的でのシーケンサーの開発は米国等の企業が実施して相当先行しているため、これから日本で行政が主導して開発する意義は少ないと考えられる。また、海外で迅速性を有する機器が開発された場合、日本でもそれが速やかに導入されるものと考えられる。

むしろ、迅速性に関し律速段階になる部分としての解析部分で支援できるソフトウェア整備が必要だろう。

また、検査を検査機関に依頼する場合、試料・データの送付・返却の時間短縮のため、シーケンシングまで国内で行う検査機関を国内に整備していく必要がある（6.3.2.8）。

表 6-12 有効性（うち迅速性） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×（△）、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> ①技術の向上によりシーケンシング速度が急速に増加しているが、解析に時間を要する。 シーケンシング・解析を海外に依頼しなければならない場合多い。 検査に急を要する場合あり。 		
<p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ①同じ。 国内に迅速に解析結果を返却してくれる検査機関多い。 	<p>従来の遺伝子検査</p> <ul style="list-style-type: none"> シーケンサーに比較し短時間に解析可能。（ただしそれほど迅速化は進展していない。） 	<p>研究</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究ではシーケンシングは迅速に行う必要性はあまりない。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> 迅速に判定・解析を行うソフトウェア開発・整備。 日本でのシーケンシング外注機関の整備。 		

6. 3. 2. 4 目的性

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、目的性について分析を行う。

目的性としては、当該検査に従来の検査にない特性を付与して検査の付加価値を増すということであり、技術面では技術開発や検査後の治療法の開発が、また環境整備面では当該検査の標準検査としての指定等がある。

なおシーケンシングの技術開発については、自著¹⁴⁵において米国と日本の状況を比較しているが、ここではそのうち新規目的のシーケンシング技術の開発に関し、日本でのクリニカルシーケンシングの普及促進を図るという観点から分析を行う。

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

目的性	新たなシーケンサーの開発	シーケンサー開発への資金拠出、1分子シーケンサー、ナノポア法、単細胞シーケンシング
-----	--------------	---

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(従来技術)
・アレイの問題は、原理的に想定内のものしか分からず、全ての場合を想定するとコストが跳ね上がるどころ。(F)
(シーケンサー開発への資金拠出)(再掲)
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというものではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K)
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(F)
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
(新たなシーケンサーの開発)
・シーケンサー開発において、外国と同じ土俵で勝負しても既に大きく水を開けられている。同じやるなら日本独自のものを開発すべきである。たとえば理研では1分子シーケンサーを開発している。これにより、各細胞毎のゲノムを区別でき、がんや分化等の解明に利用することが期待できる。(C)
・川合博士の1分子シーケンサー「クオンタムバイオシステムズ」はシリコン製のナノポアにDNA分子を通し、その際のトンネル電流を測定する。オクスフォードナノポアは試作中。林崎博士の所ではヘリコスを使い、PCRを行わずにシーケンシングする方法を開発していたが、現在はよく知らない。(P、Q)
・川合博士の機器はFIRSTに選定された。最初は米国の手法を取り入れてナノポアSTMでやっていたがうまくいかず現在の方法になり、2年前にNatureに論文が掲載されてハクが付いた。この他、日本電子の永山博士のもの(電子顕微鏡を使って読んでいく方法)があったが消滅したようだ。(F)
・NIHは新たなタイプのシーケンサーを開発しようと17機関に資金を提供しており、全部ナノポアスタイル。(P、Q)
・日本独自の性能の良いナノポアシーケンサーを作っていこうとしているが、世界との競争は厳しい。(V)
・オクスフォード・ナノポア社の開発しているシーケンサーは蛋白質が主体のシーケンサーで、ハンディ型である。現在試用期間ということで各機関に貸し出されている。(F)
・日本には医療応用できるコンテンツのなさが問題。(F)

(1) 目的性に関する状況と課題

目的性とは、その検査が従来の検査と比べ、単に正確性や迅速性やコスト面等で相対的に勝っているというのではなく、その検査を行うことで又は従来の検査と組み合わせることで、従来の検査では行えなかった疾病や特徴を示すことができ、疾病の予防や治療に役立つということである。そのような際立った目的があることで検査の存在意義が増し、普及につながるものと考えられる。

そして、そのためには検査を行った後の予防法や治療法が確立しているか否かも重要な観点となる。さらに、検査が標準的なものとして先進医療に指定されたり保険適用になったりする場合は、その検査が信頼できるものとしてお墨付きを得たということで、目的性という要件を果たすことになると考えられる。これは後述する。

(2) 米国における目的性

米国でも、クリニカルシーケンシングは直接検査が侵襲的、高価な場合等のスクリーニング、遺伝子異常に応じて治療法が異なる場合等に用いられている。

多くの疾患について、遺伝子変異と疾患との関係が解明され、さらに遺伝子変異に応じた治療法や予防法が開発され、それが臨床に適用された場合にはクリニカルシーケンシングの普及につながると考えられるが、米国の場合、かかるゲノム医療用に開発・認可された治療は多い¹⁴⁶

(3) 従来の遺伝子検査における目的性

従来の遺伝子検査は、一般に特定の疾患が疑われ、マーカーとなる遺伝子や変異と疾病の関係がある程度明らかかな場合に用いられる。特に直接検査が侵襲的・高価な場合等に、本格的な検査のスクリーニングとして用いられ、がん等で遺伝子異常等に応じ治療法が異なる場合、治療法を選択するための手段として用いられる。

ただ、遺伝子検査で全ての疾患が解明できるわけではなく、検査結果と疾病との間にそれなりに因果関係がある場合に限られる。さらに、染色体や遺伝子変異に対し、既に治療法が開発されているものが基本になる。(ただし、治療法がない場合でも出生前に行われ、異常が分かった際に(合法ではないが)何らかの理由をつけて堕胎が行われるようなケースもある。)

なお、従来の遺伝子検査については、一定の検査技術がある程度確立しており、新

たな技術改良により画期的な目的が付与されるということはあまりないと考えられる。

(4) 研究における目的性

研究でのシーケンシングは、疾病の原因やメカニズム解明にとって、他では得られない膨大な情報が得られることになるため、十分利用価値がある。将来的に既存の遺伝子検査やクリニカルシーケンシングでも用いられることになるような新たな遺伝子変異やその組合せ、また疾病との関係等を突き止めるため、シーケンシングの需要は高まっている。

(5) (日本での) クリニカルシーケンシングにおける目的性

少なくとも従来の遺伝子検査で検査が行えるものについてはクリニカルシーケンシングでもある程度同程度に行うことができる。(ただし迅速性や経済性等の問題もあるが。)

また、がんやその他疾患の原因が不明の場合に遺伝子的にそれを見極めたり、直接的な検査が侵襲的であったり高価である場合等に用いられる。また、健康診断的に、全ての疾病のリスクを一度調べておくという用い方もできる。

さらに、遺伝子変異により効果が異なる治療法があれば、その効果の有無を事前に予測するために用いられる。ただし、まだメカニズムそのものが不明な場合や医薬の効果が実証されていなければまず研究として解明・実証していくのが先であろう。なお、まだ日本においては開発・認可されたゲノム医療は米国に比べ少ない¹⁴⁷。

また、新たに特別な目的性を付与するには技術開発も必要であるが、クリニカルシーケンシングの場合、一細胞一分子検査等、新たな手法開発により新規の目的が付与される可能性がある。

(6) 比較分析

① 対米国×

米国と日本で、クリニカルシーケンシングそのものの利用目的に違いはあまりない(がん等で遺伝子異常等に応じ治療法が異なる場合、直接検査が侵襲的・高価な場合、健康診断的な用い方等)。個々のがんの罹患頻度には違いはあるが、むしろそれに対しシーケンシングを活用するか否かの問題になる。

また多くの疾患について、遺伝子変異と疾患との関係が解明され、さらに治療法が開発され、それが臨床に適用された場合にはクリニカルシーケンシングの普及につながると考えられるが、米国の場合、開発・認可されたものは日本より多く、一方で日本の場合はあまり認可が進んでいない。これがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来の遺伝子検査○

従来の遺伝子検査は、特定の疾患が疑われ、マーカーとなる遺伝子や変異が明らかな場合は利用度が高い。これに対しクリニカルシーケンシングでは、少なくとも従来の遺伝子検査で検出できるものは行えるため、その点での目的性は有している（ただし経済性・迅速性等の条件が整った場合）。さらに、がんやその他疾患の原因が不明の場合にそれを見極めたり、医薬の効果の有無を事前に予測したりするために用いられる。ただし、まだメカニズムそのものが不明であったり医薬の効果が実証されたりしていなければ、クリニカルシーケンシングすなわち臨床利用には用いにくく、また効果が分かっても小さい場合も考えられる。だが、少なくとも従来の検査では達成できない検査を行うことができる。

また、新たに特別な目的性を付与するには技術開発も必要であるが、従来の遺伝子検査では技術開発により一定の段階まで達している。これに対し、クリニカルシーケンシングの場合、一細胞一分子検査等、新たな手法開発により新規の目的が付与される可能性がある。

以上から、目的性の面ではクリニカルシーケンシングは従来の遺伝子検査に比べ、少なくとも同等以上の目的性を有しており、普及を阻害する原因にはなっていないとは考えにくい。

③ 対研究△

研究でのシーケンシングの場合、疾病の原因やメカニズム解明のため、他の検査・分析では得られない膨大な情報が得られることになるため、十分利用価値がある。

一方、クリニカルシーケンシングにおいては、他の検査手法で手軽に直接の原因や治療法に関する情報が得られる場合には必要性は低いですが、がんその他の疾病で、あまり原因が明確でなく（ただし全く原因が不明な場合は研究として解明していかねばならないが）、遺伝子の異常等に応じて治療が異なる場合や、直接的な検査が侵襲的であったり高価であったりする場合にも効果的である。また健康診断的に、全ての疾病

のリスクを一度調べておくという用い方もできる。このため目的性としては十分あり、これがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっているとは考えにくい。

(7) 目的性に関する方策

目的性を付与する、つまり付加価値を高めるための方策としては、従来の検査で行えないような検査を付与することが挙げられる。そのための技術開発としては、単に安い・速い・正確という以外に、医療上で役に立つ新たな機能のシーケンシング技術やソフトウェア開発が挙げられる。たとえば1細胞1分子シーケンシング技術や、シーケンシング後の解析に役立つソフトウェア開発（前掲）等が挙げられる。コスト面やスピード面については米国等において進んでいるため日本の参入の余地はあまりないが、それ以外の新規技術については競争力を持った研究開発が可能であり、またその成果がクリニカルシーケンシングにも導入されることが期待できる（トランスクリプトーム専門家より（2012年））。

また、米国に比べ遅れている、変異に対応した治療法や予防法の開発を推進する必要がある。こうした開発自体は各国共通でなされることであるが、特に日本人に特有又は多い疾病については開発していく意義がある。また、そうした医薬品の認可は加速する必要がある。これは日本の審査システムによる遅れによることもあるため、それを改善していくことも考えられる。

表 6 - 1 3 目的性 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従○、対研△）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 変異に対応した治療法について、未開発・未認可のものが多い。 ・ 多くの疾患や多くの変異の原因特定の可能性。（既存の遺伝子検査もカバー。） ・ 1分子1細胞検査等の手法開発により新規の目的が付与される可能性あり。 ・ 全ての遺伝子・変異を一度に検査するため健康診断、がん原因検査、直接検査が侵襲的・高価な場合等。 		
<p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 変異に対応した治療法について、認可されたものが日本より多い。 	<p>従来の遺伝子検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定の遺伝疾患を持つリスクが高い場合は利用度大。 	<p>研究</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究現場において各種目的で用いることが可能で利用価値大。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな目的のシーケンシング技術開発。 ・ シーケンシング後の解析に役立つソフトウェア開発。 ・ 変異に対応した治療法・予防法の認可促進。 		

i 特になんの場合、正常細胞が混ざっているため正確にシーケンシングを行うには細胞レベルでの解析が有用である（トランスクリプトーム専門家より（2012年）、国内シーケンシング受託企業関係者より（2014年））。

6. 3. 2. 5 利便性

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、利便性について分析を行う。

利便性については、技術面として、小型・ユーザーフレンドリーな機器等の技術開発を行い、使いやすいものにするということがある。また、医師（医療機関）の負担を減らすという意味で検査機関に依頼してシーケンシングや解析を行わせるということがある。

なおシーケンシングの技術開発については、自著¹⁴⁸において米国と日本の状況を比較しているが、ここではそのうち利便性に関し、日本でのクリニカルシーケンシングの普及促進を図るという観点から分析を行う。

（文献のキーワード・トピックス）（表5-4から再掲）

利便性	技術開発	機器のユーザーフレンドリー化と自前でのシーケンシング・自己検査
	外注（環境整備）	シーケンシング外注
	医師と患者との関係	患者のインフォームド・コンセント、それに要する時間、インフォームド・デシジョン、結果の患者への返却とその後の措置、判断の共有、十分知識を有する専門家からのデータ返却、患者の不安除去、患者・家族の教育・啓蒙、ゲノムに対する一般的理解促進、専門家・ステイクホルダーの協力教材開発、変異・偽陽性への過剰対応、患者カウンセリング・結果返却等対応モデル、指針作成、リスク・コミュニケーション技法の開発

（専門家等から聴取した意見）（表6-3から再掲）

（シーケンサー開発への資金拠出）（再掲）
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというものではなく、もっと現状を知っておく必要がある。（K）
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。（菅野）
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。（F）

6. 3. 2. 5. 1 （利便性に関する）技術面

（1）（利便性に関する）技術面に関する状況と課題

医療機関内で自らシーケンシングを行おうとする場合、コスト面やスピード面と並び、利便性は普及にとって重要な要素となる。すなわち、その機器を設置しやすいか、また使いやすいかということである。このためコストやスピード等が多少見劣りしても、小型でユーザーフレンドリーな機器が好んで用いられる場合も多いと考えられる。

シーケンシング技術の発展により、Oxford Nanopore Technologies 社は、世界初のナノポア DNA シーケンサー「MiniON」(図 6-3)¹⁴⁹を開発した。これは手のひらサイズで携行可能であり、しかも USB から電源が供給されるため、病院やラボ環境以外でも使用できるため、健康診断にも利用される可能性がある。また、サンプル採取と分析の間の距離が縮まり、リアルタイムで解析が可能になっている。現在は全ゲノムシーケンシング等の大容量のシーケンシングは難しいが、今後の進展が注目されている。



図 6-3 MiniON

(2) 米国における(利便性に関する)技術面

利便性のうち技術面については、米国では各種のシーケンサーが開発されてきており、民間を中心に利便性の向上も図られている(後述)。

(3) 従来の遺伝子検査における(利便性に関する)技術面

従来の遺伝子検査は、医療機関が直接行う場合でも、簡便な機器で比較的手軽に検査が行える。

(4) 研究における(利便性に関する)技術面

シーケンシングは、初期の頃と比較して機器は小型化し、操作はユーザーフレンドリーになり、手軽に実施できるようになってきた。そのような機器は小回りが利き使いやすいため、研究においては役立ち、普及に貢献している。

ただ、日本ではヒトゲノム計画終了後、ポストゲノムとして DNA 以外のオミックスが重視された。JST「先端計測技術・機器開発事業」等のグラントもあったが(政府ライフサイエンス政策関係者より(2014年))シーケンサーに特化していなかったため日本の機器は出遅れた(ゲノム医学専門家より(2014年))。

(5) (日本での) クリニカルシーケンシングにおける(利便性に関する)技術面

クリニカルシーケンシングにおいても、外注せずに医療機関が自らシーケンシングを行う場合には小型でユーザーフレンドリーな機器の方が使いやすいために普及する可能性が高い。

なお現在、日本では臨床での利用を視野に入れたシーケンサーの開発はほとんど行われていない状況である（6. 3. 2. 6で詳述）。

(6) 比較分析

① 対米国△

米国ではヒトゲノム計画終了後、「先端シーケンシング技術プログラム」を開始し、その結果民間主導で各種のシーケンサーが開発され、それが利便性の向上に大きく寄与した。一方、日本は同計画終了後、ポストゲノムとして DNA 以外のオミックスを重視した。JST「先端計測技術・機器開発事業」等のグラントもあったがシーケンサーに特化していなかったため日本発の機器は出遅れた。

ただ、これと実用化段階でのクリニカルシーケンシングの利便性とは、米国と日本で違いはあまりなく、それが普及を阻害する原因になっているとは考えにくい。

② 対従来の遺伝子検査△

従来の遺伝子検査は簡便な機器で比較的手軽に検査が行える。シーケンシングも、初期の頃と比較して機器は小型化し、操作はユーザーフレンドリーになり、手軽に実施できるようになってきた。このためそれがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因にはなっているとは考えにくい。

③ 対研究△

小型でユーザーフレンドリーな機器開発がなされてきており、それは研究においてもクリニカルシーケンシングにおいても役立つものと思われ、これがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっているとは考えにくい。

(7) (利便性に関する) 技術開発に関する方策

技術面として、小型・ユーザーフレンドリーな機器の開発を行うことが考えられる。ただ、既にかかる目的でのシーケンサーの開発は米国等の企業が実施して相当先行しているため、これから日本で行政が主導して開発する意義は少ないと考えられる。また、海外で迅速性を有する機器が開発された場合、日本でもそれが速やかに導入されるものと考えられる。

ただし、解析をより簡単に行うソフトウェア開発等、ソフト面での開発は競争力があり、期待される。

6. 3. 2. 5. 2 外注と医師の負担

(1) 外注と医師の負担に関する状況と課題

クリニカルシーケンシングの場合、研究機関が自ら行うことはあまりなく、一般的には外部の検査機関に依頼してシーケンシングや解析を行わせることが基本になる。これにより医師の負担が軽減されるが、それでも返却された結果を患者に開示・説明するのは医師であり、その過程での医師の負担軽減も必要となる。

(2) 米国における外注と医師の負担

米国でもクリニカルシーケンシングは検査機関への依頼が基本になると考えられる。ただ解析場所は通常、自国内が通常であるため迅速に結果が出され、また偶発的所見も先述の ACMG 勧告等に基づき取り扱えばよく、さらに、自由診療であるため、検査料をある程度高額にしてカウンセリング等に人手やお金をかけてもよく、医師の負担を減らすこともできているⁱ。

(3) 従来の遺伝子検査における外注と医師の負担

従来の遺伝子検査は大規模な医療機関を除き、一般的には医療機関からの依頼により検査機関が行う。ただ検査機関からの報告に基づき、患者への結果の開示を行うのは医師である。これについては、従来の遺伝子検査は検査する染色体や遺伝子があらかじめ決められているため、医師はその疾病や特徴との因果関係さえ把握していればよく、それほど負担は大きくはならないと考えられる。

(4) 研究における外注と医師の負担

研究の場合は、多少使いにくくても自分のところで行った方が小回りが利いて便利だという面もあり、自ら機器を設置してシーケンシング・解析を行う場合も多いが、シーケンシングを検査機関に依頼する場合も多い。

なお、シーケンシングや解析を誰が行おうが、研究の場合は参加者への開示は義務付けられていない。このため研究者や医師の負担はそれほど大きくはない。(た

ⁱ 米国では、診断目的であっても、ある疾患についてフルパネルのシーケンシングを依頼すると数千ドル～1万ドルの費用がかかるが、民間保険により償還はなされている(ゲノム医学専門家(拠点形成に関与)より(2014年))。

だ近年、参加者への開示も行う場合も出てきた。)

(5) (日本での) クリニカルシーケンシングにおける外注と医師の負担

クリニカルシーケンシングも、普及する際には一般的には医療機関からの依頼により検査機関が行うことになることが想定される。しかし、検査機関から報告を受けた検査結果は通常、医師が自ら患者に行わねばならないが、クリニカルシーケンシングでは検査結果の解釈が難しい。個々の遺伝子の組合せによる疾病になりやすさや、さらに偶発的所見等まで含めて説明し、さらにそれらのデータを踏まえたその後の治療まで含め考えると、医師の負担は相当大きなものになる。

また、検査・解析を検査機関に依頼した場合、シーケンシングを海外でやっている場合は返却までに時間を要する。(ただそれは医師の負担とは直接関係ないが。)

(6) 比較分析

① 対米国×

米国も日本もクリニカルシーケンシングは外注が基本になると考えられる。これはシーケンシング・解析場所は異なる(したがって迅速性に違いはある)もののシステムは同じである。ただし偶発的所見に対する取り扱いが定まっていないことで、日本の場合は医師の負担が増えるものと考えられる。

② 対従来の遺伝子検査×

従来の遺伝子検査もクリニカルシーケンシングも一般的には医療機関からの依頼により検査機関が行うことになると考えられ、その場合は利便性は大きく異なる。しかし、たとえ検査は外注したとしても、患者への結果の開示を行うのは医師である。その点、クリニカルシーケンシングで1つ1つの検査結果を偶発的所見まで含めて説明すると、医師の負担は従来の遺伝子検査に比べはるかに大きくなる。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究の場合は臨床と違って、多少使いにくくても自分の研究室で行った方が小回りが利いて便利だという面もあるが、クリニカルシーケンシングの場合、大規模な医療機関を除き基本的に外部の検査機関への外注になると考えられる。

ただ研究の場合は研究参加者への開示は義務付けられていない(ただ近年、その取

扱いについての検討も実施。)が、クリニカルシーケンシングでは患者への開示は必須となり、そこにはその後の治療法も含め必ず医師の関与も必要であるため、負担は大きい。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) 外注と医師の負担に関する方策

クリニカルシーケンシングにおける医師の負担を減らすには、外注できる環境を整備して発注・返却がスムーズにできるようにしたり（ただし民間検査業者の場合は自由競争になるため、参入しやすい制度を検討）、偶発的所見等の扱いについて明確化することで判断に迷いがないようにしたり、医師自身の能力を高めるほか、患者への説明に際し遺伝カウンセラー等の支援を行う人材を強化したり等、各種の方策が考えられる。ただしこれらについては別の場所で述べる。

表6-14 利便性 まとめ

クリニカルシーケンシング（技）（対米△、対従△、対研△）（外）（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> ・（技術面）①ユーザーフレンドリーな小型機器の開発・実用化が進展。 ・（外注・医師の負担）①（実績は少ないが）大規模医療機関を除き外注が基本になると想定。 ・（外注・医師の負担）②検査結果を偶発的所見まで含めて開示する必要あり、医師の負担大。 		
<p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（技術面）取入れに差異なし。 ・（外注・医師の負担）①②同じ。 	<p>従来の遺伝子検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（技術面）シーケンサーに比較し手軽に解析実施。 ・（外注・医師の負担）外注が基本になる。 ・（外注・医師の負担）目的の変異のみの開示でよいため医師の負担少ない。 	<p>研究</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（技術面）①同じ。 ・（外注・医師の負担）多少不便でも自分の研究室で行った方が小回り効く。 ・（外注・医師の負担）参加者への開示は基本的に義務付けられていない。（近年検討実施。）
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> ・シーケンサーのユーザーフレンドリー・小型化向上。 		

6. 3. 2. 6 経済性

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、経済性について分析を行う。

経済性としては、技術面でシーケンシング技術の進展によるコスト低減化のほか、保険適用等や遺伝子特許といった環境整備面での対応が考えられる。

なおシーケンシングの技術開発については、自著¹⁵⁰において米国と日本の状況を比較しているが、ここではそのうち経済性に関し、日本でのクリニカルシーケンシングの普及促進を図るという観点から分析を行う。

6. 3. 2. 6. 1 (コスト低減化に関する) 技術開発

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

技術	シーケンシングコストの低減化	シーケンサーの発達、シーケンサー開発への資金拠出、1シーケンシングコストの低減化、1,000ドルゲノム、市場へのインパクト、データ(特に未判読配列)の分析・解釈のコストの低減、他の遺伝子検査とのコスト比較、ESの利用によるコスト低減
----	----------------	--

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(従来技術)
・アレイの問題は、原理的に想定内のものしか分からず、全ての場合を想定するとコストが跳ね上がるところ。現実には技術革新がなくなりコストダウンの要因がなくなっているところ(F)
・少し前にはマイクロアレイを使って塩基配列を決定するアレイがあったが、精度を欠いていたため次世代シーケンサー登場後は全く使われなくなった。(E)
・日本ではマイクロアレイの標準化をかつて産総研が中心となって行った。(P、Q)
(シーケンサー開発への資金拠出)(再掲)
・シーケンサーの技術開発にもっと資金を拠出せよという意見を持つ者がいるが、実際にはJSTでそのような機器開発のためのグラントを10年前から設けていたにもかかわらず、それに公募してきた者はほとんどいなかった。単に金さえ用意すればよいというものではなく、もっと現状を知っておく必要がある。(K)
・JSTのグラントは先端計測機器一般に対するもので、シーケンシングに特化したものではなかった。その点米国は違った。(F)
・日本はアレイの時の失敗に腰が引け、それよりも金がかかる次世代シーケンサーに投資してこなかったつけがかなり効いている状況。薬も海外、医療機器も海外、ゲノム解析も海外になりそう。(F)
(シーケンシングのコストの現状)
・米国の1,000ドルゲノムは当時の目標としてはよかった。(当時としては努力目標だった。)(F)
・1,000ドルゲノムは当時のMRI診断の値段と同等にするということが頭にあった。(L)
・米国では、診断目的であっても、ある疾患についてのフルパネルを依頼すると、数千ドル~1万ドルの費用がかかるが、reimbursementができています。(O)
・デスクトップ型シーケンサーでESを1エクソーム当たり5万円のできる(人件費は除く)。エクソン部分はゲノム全体の数%のため、GSよりはるかに安くできる。ES検査で見つからない、すなわちイントロンや非遺伝子部分等に原因があるのは経験的に10分の1程度であり、当初の解析としてはエクソームだけで十分。これにより疾病に関連している5,000個の遺伝子をまとめて調べることが可能。(E)
・自社ではGSは30-40万円/ゲノム、ESは11万円/エクソーム(キャンペーン中)で実施。(I、J)
・自分たちはIon Protonで5万円/エクソームでシーケンシングしている。(P、Q)
・GS検査では、現状では消耗品は1,000ドル近くになっているが、設備投資、人件費その他も入れたトータルのコストは全体では100万円近いのではないか。(F)
・シーケンシングのコストは大幅に低下してきたが、データ解析や保管にコストがかかる。(P、Q)

(シーケンシングのコストの目標)
・研究という観点からは1,000ドルゲノムでも相当の安さでインパクトがあったが、医療応用という点からは、保険の遺伝子検査の上限が一律4万円に設定されているので、それを切れば相当のインパクトがある。逆に人件費を入れて4万円を切らないかぎり、医療の検査としては臨床検査会社は参入しないので普及は期待したい。(E)
・遺伝子検査の点数は4,000点であり、ESではその程度になればよいだろう。(F)
・GS検査の目標としては数万円、ES検査で数千円だろう。(P、Q)
・GS検査では設備投資、人件費その他も入れたトータルのコストが1,000ドルを切ればいい。(F)
・データ解析や保管のコストを下げる必要がある。(P、Q)
・日本では、誰がどのように払うかを決めないでいることが事態をスタックさせている。(O)
・医療現場の視点からは、ゲノム診断により治療法の選択が決定されるようなcontextでは、コストは高くても意味がある。一方、診断はできるが、直接治療選択に結びつかないというcontextの場合、患者さんの負担が大きいと実施は難しくなると思われる。(O)

(1) (コストの低減化に関する) 技術開発に関する状況と課題

シーケンシングのコストについては、ヒトゲノム計画がほぼ終結した2002年10月、米国 Boston で開催されたワークショップにおいて、C. Venter より長期的な目標を定めて研究開発を行うため、千ドルゲノム、すなわち1ゲノム当たり\$1,000でのシーケンシングを目指すことが提案された。これは当時、MRIの検査料を見据えて設定されたもので(ヒトゲノム計画や当時の日本の状況に詳しい専門家より(2014年))、当時としては努力目標だったが、それは適正な価格設定になった(ゲノム医学研究専門家より(2014年))。その後、同国では「先端シーケンシング技術プログラム」が設けられ、シーケンサーの開発・改良は政府からの資金も利用した企業を中心に進められた。その成果として次世代シーケンサーとが2005年頃から次々と市場化された¹⁵¹¹⁵²。そして2007年以降、各社

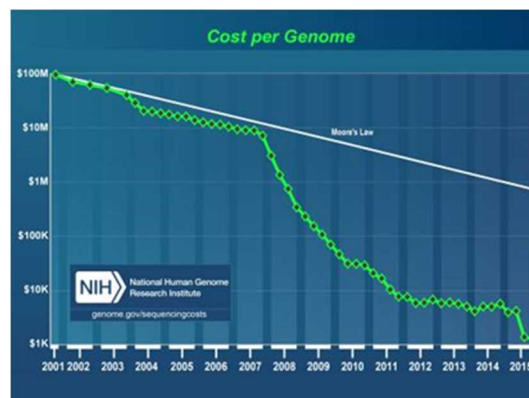


図6-4 ヒト全ゲノムシーケンシングの価格の推移

とも年2回の割合でバージョンアップを図ってきており、Mooreの法則を上回るスピードでシーケンシングコストが低減化してきた(図6-4)¹⁵³。

2014年1月にシーケンサー企業の最大手である Illumina 社が販売を開始した HiSeqX Ten は、機器の価格は100万ドルと高額であるが、全ゲノムシーケンシング

i 半導体の集積率に関する経験則。集積回路上のトランジスタ数が18ヶ月(1.5年)毎に倍になるというもので、その結果、同じトランジスタ数で比べると価格が半分になるといふもの(各種の説がある)。

(WGS) のコストを 1,000 ドル以下にすることができるとされている¹⁵⁴ⁱ (図 5-17)¹⁵⁵。

一方、全エクソームシーケンシング (WES) は、いくつかの機関では既に実費 5 万円でシーケンシングを行っており (ただし人件費等は別)、(ゲノム医学専門家 (大規模臨床遺伝子検査室運営) より (2014 年)、大規模ヒトゲノム解析専門家より (2014 年)) またある企業では 15 万円でシーケンシングを受託しているⁱⁱ。



図 6-5 HiSeqX Ten

なお、シーケンシングコストの低減化に伴い、シーケンシングそのものにかかる費用よりむしろ、変異等について情報を集め、解析し、判断するという情報作業のコスト比率が増すと考えられる (大規模ヒトゲノム解析専門家より (2014 年))。

(2) 米国における (コスト低減化に関する) 技術開発

前述のように、米国ではヒトゲノム計画終了後、「先進シーケンシング技術プログラム」を開始し、その結果民間主導で各種のシーケンサーが開発され、それがシーケンシングコストの低減化に大きく寄与した。

(3) 従来の遺伝子検査における (コスト低減化に関する) 技術開発

マイクロアレイは、比較的安価で実施できる方法として遺伝子検査の主流を占めてきた。ただ、技術開発は行われてきたが、コストや価格の面ではそれほど大きな進展は見られていない (ゲノム医学専門家より (2014 年)) (表 6-11)。

(4) 研究における (コスト低減化に関する) 技術開発

研究の場合、かつてはシーケンシングを行うこと自体が研究であり、コスト低減化

ⁱ 年間に 1,800 もの WGS を行う性能を持つ。Illumina 社は同機器の販売は 10 台単位で行い、またヒトゲノム専用に研究として使用するという条件を付しているが、これをフル稼働させて年間に 1 万 8,000 の WGS を行かせたときに人件費、消耗品、減価償却等を含め 1,000 ドル/ゲノムになるとのこと。

ⁱⁱ その後中国 BGI は、買収した子会社の Complete Genomics 社の技術を用いて開発した BGISEQ-500 により、WGS を 89,000 円で、また WES を 50,000~60,000 円で受託を開始した (同社関係者より (2017 年))。

の必要性・切迫性は臨床におけるほどなかった。しかし、シーケンシングのコスト低下により、大規模プロジェクトや個別の研究等、研究におけるシーケンシング利用は増加している。

なお、日本ではヒトゲノム計画終了後、ポストゲノムとして DNA 以外のオミックスが重視された。JST「先端計測技術・機器開発事業」等のグラントもあったが（政府ライフサイエンス政策関係者より（2014年））シーケンサーに特化していなかったため日本の機器は出遅れた（ゲノム医学専門家より（2014年））。

（5）（日本での）クリニカルシーケンシングにおける（コスト低減化に関する）技術開発

臨床利用の場合は研究と比較して、コスト低減化は大きなプライオリティになっているが、前述のように、シーケンシングのコストは急激に下落し、従来法に追いついてきている。ただデータの解析にコストを要している。

なお、日本では前述のように、低価格でシーケンシングの行える機器開発は行われていないが、これと実用化段階でのクリニカルシーケンシングの低減化とは、中国 BGI の例等を見るとあまり関係ないと思われる。シーケンシング後の解析の部分の低減化を含め、新たな技術が市場化された場合には米国と日本でも同様に導入されるものと考えられる。

（6）比較分析

① 対米国△

米国ではヒトゲノム計画終了後、「先進シーケンシング技術プログラム」を開始し、その結果民間主導で各種のシーケンサーが開発され、それがシーケンシングコストの低減化に大きく寄与した。一方日本では同計画終了後、ポストゲノムとして DNA 以外の各種オミックス研究を重視した。「先端計測技術・機器開発事業」等のグラントもあったがシーケンサーに特化していなかったため、日本発の機器は出遅れた。

ただ、これと実用化段階でのクリニカルシーケンシングの低減化とは、中国 BGI や HiSeqX Ten の設置機関の例等を見るとあまり関係なく、シーケンシング後の解析の部分の低減化を含め、米国と日本で技術的なコスト自体に違いはあまりなく、それが普及を阻害する原因になっているとは考えにくい。（むしろ先述のように既存の遺

伝子検査との格差を克服するためのコスト低減化は必要と思われるが。)

② 対従来の遺伝子検査×

マイクロアレイは、比較的安価で実施できる方法として遺伝子検査の主流を占めてきた。ただ、技術開発は行われてきたが、価格面では大きな進展は見られていない。一方、シーケンシングは従来の遺伝子検査に比べ、かつては相当なコストを伴っていた。だが次世代シーケンサーの登場後、技術の急速な発達により、シーケンシングのコストはムーアの法則を上回るスピードで急激に下落し、従来法に追いついてきている。ただデータの解析に時間と労力を要することから一定のコストがかかり、これはクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究の場合、かつてはシーケンシングを行うこと自体が研究であり、コスト低減化の必要性・切迫性は臨床におけるほどなかった。しかし、シーケンシングのコスト低下により、大規模プロジェクトや個別の研究等、研究におけるシーケンシング利用は増加している。

一方、クリニカルシーケンシングの場合、機器開発等によるコスト低減化は大きなプライオリティになり、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

クリニカルシーケンシングはまだ普及していないが、GS なら人件費・消耗品費・減価償却費及び解析に係る費用も含め 1,000 ドル以下にすることが一つの目安として期待される。(HiSeqX Ten で既に達成したとの見方もある。) また ES ならば、他の保険対象案件と横並びで 4 万円以下にするのが一つの目安であるという意見がある。

(7) (コスト低減化に関する) 技術開発に関する方策

技術面の対策としては、より低コストのシーケンシング機器・技術の開発が挙げられる。ただ、既にかかる目的でのシーケンサーの開発は米国等の企業が実施して相当先行しているため、これから日本で行政が主導して開発する意義は少ないと考えられる。また、海外で迅速性を有する機器が開発された場合、日本でもそれが速やかに導入されるものと考えられる。

クリニカルシーケンシングにおいて、コスト的にどの程度まで下がれば実用化に十分であるか否かを定めることは難しい。特定の疾患の可能性が疑われる等喫緊の必要

性があれば患者はたとえ検査料が高くても支払うこともある。一方、一般的な健康診断や一次スクリーニングとしてならば、ある程度安くならなければ受診しないであろう。

後者を対象とした場合、WGSにおいては「1,000ドルゲノム」が一つの目安にはなると思われる。ただ、「1,000ドル」は、その価格に、人件費、消耗品、減価償却等まで含まれていなければ、医療においての利用は難しく、また企業の参入も困難であろう。先述の HiSeqX Ten ではこれら全てを含めて達成したとのことであるが、それには単価の削減のため多数のシーケンシングが要請される（注4）。さらに、実用化のためには1,000ドルより安い、数万円までの価格低下を期待する意見もある（大規模ヒトゲノム解析専門家より（2014年））。

一方、WESは実用化にはより近いと考えられるが、これが4万円以下になれば保険償還が視野に入ってくるとの見方もある（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年）、ゲノム医学専門家より（2014年）ⁱ）。ただこれも、数千円にならないと難しいとの意見もある（大規模ヒトゲノム解析専門家より（2014年））。

なお、前述のように、シーケンシングそのものにかかる費用よりデータ解析等の情報作業のコスト比率が増す傾向にある。

そのための技術開発として挙げられるものとして、解析を簡単に行う各種のソフトウェアの開発があり、これは日本としてもそれほど立ち遅れてはおらず、参入しても競争できるものと考えられる。

また、それと合わせ、（日本独自の）標準データベースの整備や解析の標準化、シーケンシングデータの転送・比較、解析に関わる人材の育成等により、プロセス全体としてのコスト低減化・速度向上を行うことが必要である。

ⁱ 日本で診療報酬が収載されている主要なコンパニオン診断薬検査を踏まえてのもの。厚生労働省は2010年度からかかる遺伝学的検査の検査実施料を4,000点（4万円）に引き上げている。ただし、WGS・WESの実施料をそこまで引き下げた場合、単独の遺伝子検査の実施料とのバランスが問題となる。

表 6 - 1 5 経済性（技術面） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米△、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> • 技術の発達によりシーケンシングコストが急激に低下しているが、解析にコストを要する。 • 臨床ではコストは大きなプライオリティ。WESなら人件費・消耗品を含めて10万円以下（HiseqX Tenでは達成）、WESなら4万円以下（保険対象）が1つの目安か。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> • シーケンシング技術に起因する臨床段階でのコスト低減化にはあまり差なし。 	<ul style="list-style-type: none"> • シーケンサーに比較し安価で解析実施。（ただしそれほどコスト低減化は進展せず。） 	<ul style="list-style-type: none"> • 研究現場ではコスト低減化の必要性・切迫性は臨床ほどなく、既に各種目的で利用。シーケンシングコストの低下等によりさらに利用増加。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> • より低コストのシーケンシング技術開発。 		

6. 3. 2. 6. 2 保険適用

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

保険適用	シーケンシングへの保険適用
------	---------------

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(保険償還・認可)
・米国ではMiseqがFDAに承認されたが、保険償還等のメリットがある。(P、Q)
米国で当社のシーケンサーがFDAに承認されたことで保険償還の対象になったかと聞かれれば、イエスでもあるノーでもある。米国は日本のように皆保険制度はなく、個々の保険会社が対象にするか否かを判断する。(U)

(1) 保険適用に関する状況と問題点

保険適用はコスト低減化に大きく寄与するだけでなく、有効性等の証明ともなり、検査の普及にとって重要な要因であるのは明らかである。特に日本のような混合診療の場合、検査段階で保険適用になっていない場合、続いて行われる治療も保険が適用されないという懸念があり、コスト負担は大きなものになる。

(2) 米国における保険適用

米国では2013年11月、FDAはIllumina社の次世代シーケンサーMiseqDxについて、ヒトゲノムのどの部位でもシーケンシングする設定が可能なキット(ユニバーサルキット)とともに初めて認可した。米国には公的保険はないが、これらを用いた検査に民間保険が適用される可能性がある(大規模ヒトゲノム解析専門家より(2014年)、同社関係者より(2015年))ⁱ。

(3) 従来の遺伝子検査における保険適用

従来の遺伝子検査は特定の疾病の診断の目的で行われ、ある程度の遺伝子検査が保険適用ⁱⁱ¹⁵⁶となり、安価に実施できている。

ⁱ 米国では、診断目的であっても、ある疾患についてフルパネルのシーケンシングを依頼すると数千ドル~1万ドルの費用がかかるが、民間保険により償還はなされている(ゲノム医学専門家(拠点形成に関与)より(2014年))。

ⁱⁱ 保険収載されている遺伝子検査技術は12種類(表1-1)。ただし検査技術によっては複数の適応症をもつものもある。

(4) 研究における保険適用

研究の場合、保険適用はないが、研究費に応じた範囲で行われるため、コスト低減の必要性・切迫性は臨床におけるほどない。

(5) (日本の) クリニカルシーケンシングにおける保険適用

日本では現段階では特定領域のシーケンシングを行うキャピラリーシーケンサーが認可されているものの、次世代シーケンサーやユニバーサルキットの承認は行われていない。(ただしがん関連遺伝子パネル検査システムが厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査が行われている(2017年末現在)。)

日本は公的な皆保険制度になっており、クリニカルシーケンシングがそれに組み込まれることで医療費の上昇が懸念されると、認可が遅れる可能性がある(大規模ヒトゲノム解析専門家より(2014年))。また、従来の個々の遺伝子検査と、クリニカルシーケンシングを同じ価格で行うのは平仄が合わず、工夫が必要かもしれない。

(6) 比較分析

① 対米国比較×

米国では2013年11月、FDAはIllumina社の次世代シーケンサーMiseqDxについて、ヒトゲノムのどの部位でもシーケンシングする設定が可能なキット(ユニバーサルキット)とともに初めて認可した。米国は公的保険はないが、これらを用いた検査に民間保険が適用される可能性がある。

一方日本では現段階では特定領域のシーケンシングを行うキャピラリーシーケンサーが認可されているものの、次世代シーケンサーやユニバーサルキットが承認される土壌ができていない。このため、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。(ただし上述のようにがん関連遺伝子パネル検査システムが審査中であり、保険適用になればクリニカルシーケンシングの普及促進に寄与すると考えられる。)

② 対従来遺伝子検査×

従来の遺伝子検査は特定目的のものとして多くの遺伝子検査が保険償還の対象となり、安価に実施できているが、これまでクリニカルシーケンシングは適用対象とはなっていなかった。これはクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になってい

る可能性がある。（ただし上述のようにがん関連遺伝子パネル検査システムが審査中であり、保険適用になればクリニカルシーケンシングの普及促進に寄与すると考えられる。）

③ 対研究×

研究の場合、保険適用はないものの、コスト低減化の必要性・切迫性は臨床におけるほどない。しかもシーケンシングのコスト低下により、大規模プロジェクトや個別の研究等、研究におけるシーケンシング利用は増加している。

一方、クリニカルシーケンシングでは、保険適用によるコスト低減化は大きなプライオリティになっているが、これまでクリニカルシーケンシングは適用対象とはなっていなかった。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害している原因になっている可能性がある。（ただし上述のようにがん関連遺伝子パネル検査システムが審査中であり、保険適用になればクリニカルシーケンシングの普及促進に寄与すると考えられる。）

(7) 保険適用に関する方策

現在審査中のがん関連遺伝子検査システムについては、将来的に保険適用となればがんの検査として普及する可能性が大きい。さらに、クリニカルシーケンシングに利用できるシーケンサー、及びその他各種遺伝子疾患検査用のキットによるクリニカルシーケンシングが保険償還の対象となれば普及の推進に役立つと考えられる。ただ、検査とその後の予防・治療を混合診療の対象から外すことも考慮する必要がある。

表 6 - 1 6 経済性（保険適用） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> これまで保険適用はなかったが、最近がん関連遺伝子パネル検査システムが厚労省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査中。 		
<p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> 公的保険はないが認可されたシーケンサー MisaqDxやユニバーサルキットは民間保険償還対象となる可能性大。 	<p>従来の遺伝子検査</p> <ul style="list-style-type: none"> 多くの遺伝子検査が保険適用になっている。 	<p>研究</p> <ul style="list-style-type: none"> 保険適用はないが研究費による支援あり。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> クリニカルシーケンシングの保険適用推進。 		

6. 3. 2. 6. 3 遺伝子特許

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

遺伝子特許への対応	Myriad裁判、遺伝子特許プール
-----------	-------------------

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(遺伝子特許Myriad裁判関連)
・Myriad社の関係の検査は日本ではファルコ(ファルコバイオシステムズ)社が扱い、検体を米国に送付し、解析後それを返送してもらったシステムになっている。なお、同社の特許は今後2~3年で期限切れになる。(E)
・Myriad社と正式に提携している日本企業はファルコ社で、契約の中に特許料の支払いも含まれていると考えられる。BRCA1,2遺伝子診断ができるのはMyriad社のBRCAAnalysisだけであって、日本ではファルコ以外の企業はBRCA1,2遺伝子診断を実施していないものと思われる。(H)
・実用化に伴う遺伝子特許問題についてはいろいろ議論が出るところだと思う。Myriad社のpatentに関連する課題が今後どのように展開するのか、もう少し見極める必要があると思う。(O)
・判決を踏まえると、エクソーム解析ではcDNAの一部に相当するDNA断片が生じるため、特許権が行使されうと思う。(H)
(日本での特許の現状)
・遺伝子特許は日本でもこれまでに多数存在している。BRCA1,2遺伝子に関する特許も成立している。米国の判決が日本の審査基準に影響を及ぼすことはないものと思われる。(H)
・米国では遺伝子特許について訴訟になったが、欧州ではほとんど無視されている。一方、日本は最も従順に遵守している国だと言われる。(E)
・大きなデータベースがMyriad社の貴重な財産になっているが、本来、この手のデータベースは我が国固有の公共の財産として共有されるべきだと考えている。ぜひ文科省で企画してもらいたい。(E)
・現在、自分のところでは研究としてやっているため適用除外になっている。だが、仮に将来的に臨床でこれを行うようになっても、大学病院の特許の無断使用として訴える企業はないだろう。(E)
・特許法69条1項の「試験又は研究」は文面どおりの解釈ではなく、特許発明の再現性を確かめる行為や、特許発明を改良・発展させる行為を指すと考えられており、原則としてはリサーチツールの使用にはライセンス契約が必要。とはいえ、一般論としては大学からは実質上使用料を取らない場合が多いようである。(H)
・ゲノム解読ではシーケンシングを行って研究機関に返却するが、その際報告する情報としては、変異の場所の情報は含まれるが、その変異の意味(どんな疾病にどのような確率で罹患するか等)についての情報は含まれない。(I, J)
・個別遺伝子の検査では、海外で開発された検査キットを用いて検査を行うため、そのキット自体の開発に特許料も含まれていると考えている。(I, J)
・明らかに特許化されているもの(変異に応じ治療法を変えるような場合等)については特許料が支払われていることもある。(I, J)
・消費者直販型企業がどのようにして検査を行っているのかは承知していないが、海外開発検査キットのほか、特許使用料を払っている場合も、また、独自に変異とその関係についての情報を得たとしている場合もあるのではないかと。(I, J)
(今後の遺伝子特許の対応)
・次世代シーケンサーの技術は大部分がオープンソース型。民間が特許を取る前に国が対策を講じる必要がある。(E)
・遺伝子特許について、どの程度抵触しているか、新たに参入する際は心配であり、音楽の著作権のように、遺伝子特許についての情報を取りまとめたり、又は特許権者から遺伝子特許を買い受けて一括管理し、対応してくれる機関があればよい。(I, J)
・もし今後、遺伝子特許が無効になるならば、遺伝子検査企業のインセンティブは失われるが、だからといって、遺伝情報と疾病の関係を調べて検査化させるためにわざわざ政府が資金拠出まで行う必要はない(特に海外企業に対して)。(M)
・診断目的でも多くの場合特許は無視されている状況。DTC検査などでもとても特許料を払ってやっているとは思われない。ただそれが盛んになって大きく儲けを出す会社が現れると特許侵害として訴えてくる事例が出るだろう。それを防ぐ意味で協定等をG20で結ぶといった対策があるが、日本が取得したいいろいろな特許も無効になり、痛し痒しかもしれない。(F)

(1) 遺伝子特許に関する状況と課題

日本では遺伝子特許が成立している遺伝子について、他社が検査利用する場合は特

許権保有者に特許使用料を支払う必要がある。

これまで、ヒトゲノムに含まれる約 2 万個の遺伝子のうち、既に 5 分の 1 以上に特許権が付与されており、また、明らかになったがん遺伝子の約半数に特許が認められている¹⁵⁷。このため 1 つの遺伝子特許を巡る裁判により、連動して他の多くの特許も影響を受けることが想定される。

特に、クリニカルシーケンシングを行うことにより一度に多数の遺伝子が読み取られるため、それが特許に抵触するか否かによりシーケンシングを行った者の負担すべきコストは大きく異なることとなる。

米国では Myriad 社の保有する乳がん・卵巣がんに関与する遺伝子 BLCA-1 及び BLCA-2 について、特許としての有効性を巡り長期間の裁判が行われ、2013 年 6 月、連邦最高裁により当該特許を無効とする旨の判決がなされている¹⁵⁸。一方日本ではそのような訴訟は行われておらず、遺伝子特許は 1999 年 6 月の日米欧の関係者による三極合意に基づき、引き続き有効になっている。

なお Myriad 社の検査を巡る裁判については、自著論文¹⁵⁹において米国と日本の状況を比較しているが、ここではそのうち遺伝子特許に関し、日本でのクリニカルシーケンシングの普及促進を図るという観点から分析を行う。

遺伝子検査を利用する患者等国民にとっては、検査時の遺伝子特許があることにより、特定の遺伝子の検査が行えなくなったり、また行えても高額の検査料の支払いが必要となり、個人により医療に差が生じてしまったりする可能性がある。ただ、かかる遺伝子特許を認めなかった場合、産業界で検査に用いることのできる新規の遺伝子の探索・開発が行わなくなることで、長期的には国民もその影響を受けることとなる。このため、遺伝子検査の開発者にとっての利益と公共の利益とのバランスは慎重に考慮していかねばならない問題である。

(2) 米国における遺伝子特許

経済性のうち遺伝子特許については、米国では前述のように Myriad 判決により、

ⁱ DNA 断片の特異性を巡り、日米欧 3 極で共同研究が開始され、1999 年 6 月に、「機能や特別の有用性が示されていない場合には特許は付与されない」等の結論が合意として発表された。

遺伝子検査では遺伝子特許は無効とされた。このため各企業はこぞって Myriad 社の検査に倣い乳がん遺伝子等の検査に乗り出した。ただ、Myriad 社のような変異箇所とがん罹患率の関係についての膨大なデータベースを保有しておらず、別途 Clinvar 等の公的データベースへのデータ搭載を蓄積させることで同様なデータベース作製を行っている。

(3) 従来の遺伝子検査における遺伝子特許

遺伝子特許が取得されているものに関しては、特許権保有者は、遺伝子検査を行う企業等に対し、特許使用料を徴収する権利を有する。

このため従来の遺伝子検査では、検査を行う遺伝子や変異があらかじめ決まっており、当該部分が特許対象となっている場合には、当該検査を行う場合は使用料を支払う必要があるが、医師や患者の判断により特許に抵触するものは検査を行わないという選択をすることもできる。

(4) 研究における遺伝子特許

遺伝子特許が取得されているものを用いて研究を行う場合は、原則として特許の適用対象から除外されている。

(5) (日本での) クリニカルシーケンシングにおける遺伝子特許

3 極合意等で平仄が得られてきてはいるものの、米国における判決がただちに日本の制度に連動するものではない。このため日本において遺伝子特許が取得されているものに関しては、制度上有効であり、特許権保有者は、遺伝子検査を行う企業等に対し、特許使用料を徴収する権利を有する。

クリニカルシーケンシングだと、意図的か否かにかかわらず、特許に抵触する部分まで含め、必然的に遺伝子・変異が読み取られてしまう。これらを解析し患者への説明が行われると特許に抵触し、高額な使用料を支払わねばならなくなる懸念が生じる¹⁶⁰ⁱ。単純にシーケンシングを行っただけであれば抵触しないが、遺伝子・変異の意味づけを行うと抵触する可能性がある。

ⁱ 次世代以降のシーケンサーの進展による 1,000 ドルゲノムの時代が到来したとしても、使用料に 10 万ドルかかるのではないかとする専門家もいる。

これを回避する方法として、明確な判定を行わず、関係する変異について論文や記事などを添付して被検者に返却するという方法もあるが、BRCA 変異のように変異と発症率の関係が多様で、しかもその関係が公開されていない場合は適用できない。

実際には日本で乳がん・卵巣がん遺伝子の検査を受ける際には高額な検査料（約 30 万円）を日本の Myriad 社の子会社であるファルコバイオシステムズ社に支払い、また同社は検体を米国に郵送し、結果を返送してもらうため、解析等に時間がかかるのを待たねばならない（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014 年））ⁱ。

なお、日本は Myriad 社のような、遺伝子の変異箇所とがんの罹患率との関係についての膨大なデータベースは保有していないため、たとえシーケンシングが可能でもその解釈を行えず、自身で検査を行うことは難しい。

現在、大学病院等ではクリニカルシーケンシングはまだ研究として実施されており、この場合は特許の適用対象から除外されている。だが将来、大学が臨床検査室を構え、自ら検査を始めた場合はどうか。日本の風土では、臨床試験等で主体となる大学病院を相手取って、特許保有者がただちに特許使用料を要求するという事態が生じることは想定しにくいという意見もある（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営））。だが、大学がベンチャーを起業し、営利事業として検査に乗り出した場合は分からない。

一方、企業の場合、業として検査を始めた場合、使用料を払わない場合は訴訟を起こされる可能性もあるが、その場合、米国の Myriad 判決がどのような影響力を持つか分からない。

（6）比較分析

- ① 対米国（一）
- ② 対従来遺伝子検査（一）
- ③ 対研究（一）

特許については、それがクリニカルシーケンシングの普及に対してどのように働く

ⁱ Myriad 社と正式に提携している日本企業はファルコ社だけであり、検査料には特許料もふくまれている。BRCA1,2 遺伝子に関する診断が正確にできるのは同社の BRCAAnalysis だけであり、日本ではファルコ社以外は BRCA1,2 遺伝子診断を実施していない（バイオ知財専門家より（2014 年））。

か否か、現段階では判断を行うのは困難である。また国民の利益、遺伝子検査開発のインセンティブや検査企業のメリット等総合的な判断が必要である。実際に米国でのMyriad判決前後のがん診断の普及状況の変化や関連制度の状況、関係者の意見等をさらに詳細に把握する必要がある。

(7) 遺伝子特許に関する方策

上記に述べた理由もあり、方策がクリニカルシーケンシングの普及にとって最終的に効果があるか否かが分からず、今後、各種調査を踏まえて検討していく必要がある。

表 6 - 1 7 経済性（遺伝子特許） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米－、対従－、対研－）		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子特許は有効（適用対象）。大学が実施する場合は骨抜きになる可能性が大きいが、業として実施する際には有効（適用対象）として訴訟となる可能性あり。 ・ 必然的に特許部分まで含めて読み取られる。（個々の遺伝子・変異の意味づけまで行わなければ特許に抵触せず。） 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> ・ Myriad判決により遺伝子特許の検査での利用が無効とされた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子特許を検査利用する場合、特許使用料を支払う必要あり。（特許に抵触するものは支払う必要はないという選択肢あり。） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原則として特許の適用除外。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 今後検討。 		

6. 3. 2. 7 検査制度・基準

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、検査制度・基準について分析を行う。

これは環境整備面で各要因について横断的に関わるものである。

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

検査制度・基準	標準化・認可	標準化・認可、臨床シーケンシングのガイドライン・プロトコル作成、第3者評価、臨床検査機器としての厳正な評価、認可されたGS検査の欠如、CLIA、GSの保険償還、定期的なラボ評価、がんでの標準検査手法確立、試料の質、参照試料・ゲノム開発、データ標準化・フォーマット化、臨床で使いやすい解析ツール(遺伝子注釈ソフト等)開発・標準化、パイオインフォマティクスツールの限界把握
---------	--------	--

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(従来技術)
・日本ではマイクロアレイの標準化をかつて産総研が中心となって行った。(P、Q)
(標準化)
・米国ではNISTがサンガー法で読んだ標準サンプルを用いてゲノム変異の読み取り精度を比べる「コールスルー」という標準化を実施。(P、Q)
・GS・ESの標準化についてはあまり知らない。自社ではいくつかの機器を用いて解読を行っているが、それぞれの機器の特性を踏まえ、精度〇%になるよう何回か読むというようにしてそれなりの精度を保っている。(それを提供先がどのように利用するかは提供先の問題。)(I、J)
・DTCは米国ではGoogle (23andMe) にFDAが待ったをかけ、協議中だが、その中からある一定の基準が出てきてGoogleの力で世界標準になることを懸念している。その標準を障壁に使われ、DeNA等が世界シェアを取れなくなる。日本でアレイを作っても標準に合わせるために余分なコストがかかる。(F)
・シーケンサー診断を保険システムの中に入れたときに医療費の上昇要因とされると、認可は日本では遅れることになる。(P、Q)
・次世代シーケンサーの技術は大部分がオープンソース型。民間が特許を取る前に国が対策を講じる必要がある。(E)
・医療用ということでなければ、変異の表記についてはVCFフォーマット、整列後ゲノム配列の表記についてはBAMフォーマットのデファクトの国際表記がある。(E)
・解析方法についてはさまざまな方法が提唱されているが、Broad InstituteのGATK解析プログラム群Best Practice Pipelineというのが幅広く使われるようになっており、一種のスタンダードになっている。(E)
・最先端の研究機器を診療に用いる際のフレームワークを決めようとしないう政府の怠慢。薬事法の運用が硬直化している点等、問題点は自明。(O)
・米国ではクリニカルシーケンシングはIVDにはなっていないが、実質的にCLIAやLDTによりクリニカルシーケンシングによる診断は可能(R)
・米国のCLIAのような、臨床検査室の認定基準を設けてもらえれば、その獲得を一つの目標にでき、他との差別化が図れる。(I、J)

(1) 検査制度・基準に関する状況と問題点

検査は統一的な基準の下で行われなければ、検査の安全性、有効性、目的性等に支障をきたすことになる。特に遺伝子検査の場合は遺伝子や変異と疾病や性質との関係

が明確でない場合が多く、どのような判断基準を採用するかによって解釈に違いが生じ、有効な治療や予防につなげられないことになる。そのことが信頼性にも関わり、クリニカルシーケンシングの普及にも影響を及ぼすことになる。

(2) 米国における検査制度・基準

米国では、個々の遺伝子検査については、FDA の承認を受けて体外診断用医薬品 (IVD : In Vitro Diagnostics) となり、承認を受けた IVD を各機関が購入することで臨床検査に用いることが可能となっている。また、各検査機関は臨床検査室改善法 (CLIA : Clinical Laboratory Improvement Amendments) という、施設の品質管理基準に沿った認証を受け、その中で各機関で開発された独自の検査技術(自家調整検査法) (LDT : Laboratory Developed Test) を用いれば、FDA による承認がなくても同施設に限定された遺伝子検査を行うことが可能である。

同国ではクリニカルシーケンシングは IVD として認可されてはいないが CLIA や LDT によりクリニカルシーケンシングによる診断を行うことは可能である(遺伝子検査標準専門家より (2014 年))。

またシーケンシング技術は医療用機器としての扱いとなっており、2013 年 11 月、FDA は Illumina 社の次世代シーケンサー MizeqDx について、ヒトゲノムのどの部位でもシーケンシングできるよう設定できるキット (ユニバーサルキット) とともに初めて認可した。これにより、新たなゲノム検査技術に同機器やキットを利用することにより、IVD 承認や CLIA 認証が容易になると考えられるⁱ。

また国立標準技術検査所 (NIST) と FDA は連携して、(健常者の) ヒト全ゲノム DNA とその配列のレファレンスの作製を行い、2015 年 3 月にその成果を公表した。これにより、申請側も自身のシーケンサーの信頼性を客観的に確認することができるようになると考えられる (大規模ヒトゲノム解析専門家より (2014 年))。

(3) 従来の遺伝子検査における検査制度・基準

遺伝子検査一般については国際標準として OECD 指針のほか、ISO/TC212 で検討

ⁱ たとえば、データの解析においては、現在、Broad 研の GATK 解析プログラム群“Best Practice Pipeline”というソフトが幅広く使われるようになっており、また変異の表記については、VCF (Variant Call Format) が、また整列後のゲノム配列の表記については BAM が一種の実質標準になりつつある。

されている。また日本では日本臨床検査標準協議会 (JCCLS: Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards) で OECD 指針の日本版を策定しているほか、(独) 産業技術総合研究所の支援のもと、バイオチップコンソーシアム (JMAC) がマイクロアレイに関し標準化を行っている (大規模ヒトゲノム解析専門家より (2014 年))。

(4) 研究における検査制度・基準

研究でのシーケンシングもクリニカルシーケンシングの場合も、それに特化した国際標準はない。データ解析方法や変異の表記方法が実質標準化されつつあるⁱが、全体にわたる基準はない。

(5) (日本の) クリニカルシーケンシングにおける検査制度・基準

日本にはクリニカルシーケンシングに関する統一的な基準はない。外部受託者がシーケンシングを行う際にも、シーケンサーの特性を踏まえて精度を独自に設定し、提供先の判断に任せているという現状である (国内シーケンシング受託企業関係者より (2014 年))。国際的には、研究の際と同様、データ解析方法や変異の表記方法が実質標準化されつつあるが、全体にわたる基準はない。

また、日本には、米国の IVD に相当する、薬事法により承認 (手続きは (独) 医薬品・医療機器総合機構 (PMDA) が実施) された、個別の遺伝子に対する体外診断用医薬品はそれなりにあるがⁱⁱⁱ¹⁶¹、承認に時間を要している。

さらに米国の CLIA や LDT に相当する制度はない。また数多くの遺伝子・変異が関係している疾病に対するマルチマーカー検査等を行うコンパニオン診断薬ⁱⁱⁱの薬事

-
- ⁱ 他の機器だとゲノム検査の開発やゲノム検査が一切できない、というわけではない。たとえばゲノム解読を含む臨床試験や遺伝子検査の承認や認可を得ようとする際に、通常は、機器の精度や再現性等について一から実証しなければならないのに対し、今回の機器を用いた場合、それは自明のものだとしてそれに関する資料等の提出が不要になる。特に上記ユニバーサルキットでは、患者のゲノム配列を参照配列と比較し、その差異を検出できるソフトウェアであり、疾病一般に適用できるようである。ただし、それで具体的にどの程度臨床試験や遺伝子検査等の審査の軽減化・短縮化につながるのかは不明である。さらに、これは米国での認可のため、日本の場合は別途、医療機器としての認可が必要になると考えられる。
- ⁱⁱ 保険収載されている遺伝子検査技術は 12 種類。先進医療になったものまで含めると 2 ゆ種類。ただし検査技術によっては複数の適応症をもつものもある (表 1-1 参照)。
- ⁱⁱⁱ 医薬品の臨床使用に際して用いられる体外診断薬で、医薬品使用のベネフィットが見込まれる患者や副作用等リスクが大きいと思われる患者をスクリーニングするために用い

審査要件は不明確であり、ましてやクリニカルシーケンシングに関する審査要件は定まっていないⁱ。

シーケンシング機器としては、現段階では特定領域のみの解読を行うキャピラリーシーケンサーが認可されているものの、次世代シーケンサーやユニバーサルキットが承認される土壌はできていない。シーケンサーの技術の大部分はオープンリソース型になっている（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。また診断に用いることのできる日本人の標準参照ゲノムや遺伝子・変異データベースとしては、正式に認められたものはない。

（6）比較分析

① 対米国×

米国では既に次世代シーケンサー（MiseqDx）やユニバーサルキットが認可を受けており、また FDA と NIST は全ゲノム配列の参照用のプレートを作製し、提示している。また同国ではクリニカルシーケンシングは対外診断薬（IVD）として認可されてはいないが、臨床検査室改善法（CLIA）や自家調整検査法（LTD）によりクリニカルシーケンシングによる診断を行うことは可能である。

一方日本ではキャピラリー型のシーケンサーは認可されているが、次世代型シーケンサーは認可されていない。またクリニカルシーケンシングによる検査について明確な審査基準はなく（なお現在、がん関連遺伝子パネル検査システムが厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査中である）、また診断に用いることのできる日本人の標準型データ・セットは、正式に認められたものはない。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来遺伝子検査×

検査制度・基準として、遺伝子検査一般では OECD 指針があるほか、ISO/TC212でも検討されている。また日本では日本臨床検査標準協議会（JCCLS）で OECD 指針の日本版を策定しているほか、バイオチップコンソーシアム（JMAC）がマイクロアレイに関する標準化を行っている。これに対し、クリニカルシーケンシングに特化

られる。

ⁱ がん関連遺伝子パネル検査システムが、厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査が行われている（2017年末現在）。

した国際標準はない。同検査は医療機関からの依頼により検査機関が実施することになると想定されるものの、検査機関において統一的な基準の下で検査が行われなければ、検査の安全性、有効性、目的性等にも支障をきたすことになり、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究でのシーケンシングもクリニカルシーケンシングの場合も、それに特化した国際標準はない。データ解析では GATK 解析プログラム群、変異の表記方法としては VCF が実質標準化されつつあるが、全体にわたる基準はない。

研究に比べ、クリニカルシーケンシングの場合、基本的に検査は医療機関からの依頼により検査機関が実施することになると想定されるものの、検査機関において統一的な基準の下で検査が行われなければ、検査の安全性、有効性、目的性等にも支障をきたすことになり、それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) 検査制度・基準に関する方策

このままでは、海外との device lag、ひいては drug lagⁱにつながるものが懸念される。このため今後、そうした基準を設定していくため、産学官が協力して検討していく必要がある。

また、今後、クリニカルシーケンシングにおいて多くの遺伝子・変異の解析を実施する場合、そのための正確なデータ・セットが必要となる。特に、日本人と外国人でそのような情報が異なる可能性があり、日本人特有の多型データ、及び疾患と遺伝子・変異データを関連づけるデータを揃えることが重要である。そのため各機関の保有するデータ等も活用しつつ日本人特有の標準的なデータ・セットを作製していくことが必要である。

また、クリニカルシーケンシングに関するデータの信頼性を増すため、国際的な標準化（試料調整、シーケンシング、解析、保管等の各段階）の動きへの積極的な参加等、実質標準における世界の動きのキャッチアップを行っていくことも必要である。

ⁱ この場合、device lag とはシーケンサーや GS・ES の医療機器としての承認が海外に比べ遅れること、また drug lag とは、それにより医薬品開発にシーケンサーや GS・ES が有効に利用できず、その承認が海外に比べ遅れることを意味する。

一方で、国の規制に米国の CLIA や LDT に相当する制度を設けることにより、クリニカルシーケンシングを信頼のおける検査手法として認めることも一つの方策である（国内シーケンシング受託企業関係者より（2014年））。

表 6-18 検査制度・基準 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> •クリニカルシーケンシングについて明確な審査基準なし（最近がん関連遺伝子パネル検査システムが厚労省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査中）。 •次世代シーケンサーは未認可。 •クリニカルシーケンシングに特化した国際標準化の動きなし。（データ解析ではGATK解析プログラム群、変異の表記方法としてはVCFが実質標準化されつつある。） •検査機関が行う場合、統一基準の下で行われないと安全性、有効性、目的性等に支障をきたす。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> •クリニカルシーケンシングはIVDになっていないが、CLIA/LTDにより実施可能。 •シーケンサー-MiseqDxやユニバーサルキットはFDA認可。 •FDAとNISTは全ゲノムDNAの各部位の解釈を提示。 	<ul style="list-style-type: none"> •遺伝子検査一般に関し、OECD指針の他ISO/TC212で検討。 •日本ではJCCLSでOECD指針の日本版策定のほか、JMACがマイクロアレイに関し標準化。 	<ul style="list-style-type: none"> •それぞれ研究機関独自の方法を用いても研究ということである程度容認される。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> •クリニカルシーケンシングの保険適用推進。 		

6. 3. 2. 8 施設等整備

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、施設等整備について分析を行う。

これに関しては、拠点や中核となるような施設を設けるべきか否かということと、データの整備をどうするかということについて分析する。いずれも環境整備面に関わるものであり、またクリニカルシーケンシングに特有の問題を孕むものである。

6. 3. 2. 8. 1 拠点整備

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

施設	中核地点整備	中国BGI、データ加工・分析のための高出力施設のリソース利用
----	--------	--------------------------------

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(現状:国内)
・理化学研究所・横浜研究所では次世代シーケンサー35台保有している(2015/5/26現在)。(D)
・東北メディカル・メガバンク機構では次世代シーケンサー21台保有している(2015/5/26現在)。(W)
(現状:海外)
・BGIの成功の秘訣は、シーケンサーの機器購入等でタイミングを見誤らないこと。Illumina社のHiseq2000を一挙に128台購入したが、同機器はその後長く業界標準として使われた。(a)
・BGIは単なる工場ではないかという意見に対しては、シーケンシングは航空機産業と同じであると言いたい。開発にはずいぶんお金がかかるので、中国では航空機を自らはつからない。その代わりに、米国や欧州から大量に安く航空機を買い込み、それによって多くの人々を運び、中国に世界の人々を惹きつけている。それと同様、新たな機器開発を行うことは現在のBGIの役割ではなく、むしろ他所で開発された機器を見極めて多く購入し、それを用いて多くシーケンシングを行うことに意義がある。だから日本がもしよい機器を開発すれば、BGIはそれを買う。(a)
・フランスでは国が臨床シーケンシングのため、22~23機関を拠点として設けた。(P、Q)
(拠点の必要性)
・診断目的では、各機関にシーケンサーを置く必要はない。いくつかの拠点を設け、GS・ESを行ってもらえばよい。(ただし、卓上型のゲノム解読機器で安価・迅速にESを行えるようになったため、各医療機関に機器を置くことも可能かもしれない。)(E)
・各医療機関で(臨床検査のための)パイオインフォマティクスは必要なし。拠点で行ったゲノム解読をソフトウェアで解析した者をネットで見られればよい。それを見るのは一定の知識があればよく、解釈するのは情報圏の知識ではなく医学・遺伝学の知識である。(E)
・生配列を生成する、すなわちシーケンシング過程のみについていえば、集約化によるスケールメリットがあり、品質管理の観点からも、ある程度認定された施設に最新の設備を入れて、早く回転させるのがよいと考える。(E)
・他の国にシーケンシングを任せると、どんどん日本人の情報が流れ出し、貴重な財産が失われる可能性がある。(M)
・大量にシーケンシングするなら自分でやるより発注した方が安くできる。しかも、たとえ日本で拠点をつくったとしても、BGIと対抗するのは難しい。彼らは人件費が安く、コスト的には極めて安くシーケンシングできる。(C)
・たとえシーケンシングを海外等に発注しても、情報処理のパイプラインは日本で持つ必要がある。(C)
・病院では基本的にシーケンサーの整備は不要だと考えるが、技術がどのあたりに落ちてくるか分からない。オクスフォード・ナノポア社のシーケンサーのようにハンディ型のものであれば各病院で行えるかもしれない。(F)

<ul style="list-style-type: none"> ・GSが実用化され、ルーティン化すると、それは国がやるのではなく、民間が自由競争の中でやるものとする。(I, J) ・クリニカルシーケンシングはどこで行ってもそれほど問題はないが、最大の問題は、その解釈。どの病院でもできるわけではなく、アウトソーシングする場合は、この解釈ができないというのが最大の争点となる。(日本では検査会社は、データの解釈をつけない。研究のcontextの解釈と医療提供の場合の解釈は時限が全く異なる。)(O) ・シーケンシング後の解釈の過程については、疾患に対する経験と理解が必要なので、分散型ネットワークでデータ解釈を請け負う必要があるのではと考える。(E) ・日本では大病院にシーケンサーを置き、それを扱うバイオインフォマティシャンを置きたいところだが、それだけの人数はいない。(P, Q) ・HiSeqX Tenを導入して、1,000ドルゲノムで大規模ゲノム解析を行うことが必須の状況になっている。(O) ・日本でも最近東芝がHiSeq Xを半数分だけ購入(HiSeq X five)(T)
(特に研究の場合の拠点の必要性)
<ul style="list-style-type: none"> ・中核施設は絶対に必要。ゲノム医学の最大の存在意義・役割は、病気の発症機構の解明である。このためには、全国の研究者の力を結集し、最大限の成果を出す中核施設が必要。これは日本学術会議の大型研究マスタープランで提示しているとおり。(O) ・日本は妙な平等主義のようなところがあり、補正予算で各施設で1台ずつ購入するようなことになっていて、その稼働はあまりよくなく、一方で集中化に対して強い反発が出やすいところも残念なところ。(O) ・そもそもゲノムは医学研究の基盤になりつつあるので、臨床診断だけでなく医学研究向けにも拠点が重要。それも複数。医師や医学研究者で(あるいは彼らと連携して)情報解析できる人をそこでOJTで育成すればよい。(F)
(シーケンシング目的以外の拠点の意義)
<ul style="list-style-type: none"> ・バイオバンクは保管施設だが、戦略的にサンプルを収集するための臨床家のネットワークを作らねばならない。中村博士のバイオバンク事業は当時の医学研究とは独立の形で行われたが、今後は医学研究の基盤としてがん、糖尿病、脳神経、免疫、感染症、その他の専門家群とのネットワークを作ったうえで、彼らの研究を一層向上するためのサンプル収集とゲノムその他の解析拠点という統合化された体制にすべき。(F) ・研究の場合、人材育成拠点が重要。東大を中心として173億/8年間のプロジェクトを獲得した。(F) ・各医療機関でGS・ESを行ったデータをクラウドに掲載するのは問題かもしれない。このため中核機関を作るなら情報拠点が重要である。(F) ・中核機関はあってよい。施設要件等、標準化や規格を作ったり、実際に各施設がその要件を満たすかチェックしたりする必要がある。(I, J)

(1) 拠点整備に関する状況と問題点

クリニカルシーケンシングは通常の検査に比べ、各医療機関が行うことが難しく、また検査機関に依頼するにしても、そこで必要かつ十分な検査ができない場合に、そのための人材育成や情報管理等も含め、拠点となるべき公的存在が必要かもしれない。これに関し、2012年2月、世界最大規模でシーケンシングを実施している施設である中国のBGI(華大基因)を調査し、報告にとりまとめている¹⁶²。

中国ではBGI(深圳華大基因研究院)がスタッフ合計3,500人(うち研究者700人、バイオインフォマティシャン450人)を擁し、シーケンサーも合計200台以上を配備しており(2012年4月現在)、先端的なゲノム解読等で有名誌に次々と論文を掲載しているほか、国内外から発注を受け、安価でシーケンシングや解析を行っている(図6-6、6-7)。

ⁱ その後、2013年3月末の段階ではスタッフは全体として約5,000人に増員された旨確認した(同社関係者より)が、その後は他のシーケンシング企業との競争激化のため減少している。

BGI ほどではないが、このような大規模な解析機関は米国、英国、フランス等にも存在し、拠点を設けてシーケンサーを集め、大量にシーケンシングや解析を行うというのが各国の傾向だった。



図 6-6 BGI 北京本部のバイオインフォマティクソン (佐藤撮影)



図 6-7 BGI 深圳支部のシーケンサー室 (佐藤撮影)

ただ近年、シーケンサーの台数のみが解析能力を示す指標ではなくなっている。先述の Illumina 社の HiSeqX Ten のように 1 台で大量の WGS・WES を行うことのできる機器であれば、1 台で従来の機器の数台分の能力をもつ。表 5-36 に、2014 年 8 月の段階での同機器の配備状況を示したが、米国や中国において複数の企業が購入しており、これらはいずれも大きなシーケンシング能力を有することになるⁱ。

表 5-36 HiSeq XTen 導入サイト 合計14サイト 144台

国名	施設名
米国	Broad Institute http://www.illumina.com/company/news_release/pr20140114_1890696_j.ilmn
米国	New York Genome Center アカデミアおよび病院のパートナーに対し、医学的発見を迅速提供 http://www.nygenome.org/news/the-new-york-genome-center-purchases-illumina-hiseq-x-ten-sequencing-system/
米国	Human Longevity, Inc. Craig Venter 氏設立の会社。4 万人のヒトゲノムを解析し、世界最大のヒト遺伝的多様性のデータベース作成。データベースは若者から年配、また健康人から疾患までを対象 http://www.bio-ilworld.com/2014/3/4/craig-venters-latest-venture-ambitions-across-human-lifespan.html
米国	Baylor College of Medicine http://seekingalpha.com/article/2336035-illumina-ilmn-ceo-jay-flatley-on-q2-2014-results-earnings-call-transcript?page=2
米国	NantHealth & The Chan Soon-Shiong Institute of Molecular Medicine http://www.businesswire.com/news/home/20140731006562/en/Providence-Health-NantHealth-Chan-Soon-Shiong-Institute-Molecular
英国	Wellcome Trust Sanger Institute http://www.sanger.ac.uk/about/press/2014/140429.html
豪州	Garvan Institute of Medical Research オーストラリアにおける臨床ゲノムと次世代医学の導入支援 http://www.illumina.com/company/news_release/pr20140114_1890696_j.ilmn
中国	Novagen 癌ゲノミクス、ヒト疾患遺伝子のマッピング、および集団規模のシーケンス http://investor.illumina.com/phoenix.zhtml?c=121127&p=irol-newsArticle&ID=1899724&highlight=
中国	WuXi PharmaTech 中国で唯一の CLIA 認定臨床ゲノム研究所。製薬の研究開発サービス分野における遺伝子シーケンス実施 http://www.illumina.com/company/news_release/pr20140310_1907390_j.ilmn
韓国	Macrogen Seoul National University とコラボレーションし、医学研究およびヘルスケアの応用に活用できるアジア人集団にフォーカスしたゲノムデータベース構築 http://www.illumina.com/company/news_release/pr20140114_1890696_j.ilmn
カタール	Sidra Medical and Research Center 希少性疾患のゲノム解析、並びにアブドゥルにフォーカスした集団規模のゲノム解析 http://investor.illumina.com/phoenix.zhtml?c=121127&p=irol-newsArticle&id=1949664

7/29 GenomeWeb HiSeq Xten 合計14サイト144台 情報源
<http://www.genomeweb.com/sequencing/illumina-new-ngs-systems-drive-record-revenues>

ⁱ 韓国の Macrogen 社は 1 ゲノム当たり 24 万 5 千円でヒトゲノム解読を実施。同社は東京農大内に日本支社 (Macrogen Japan) のオフィスを置き、そこで受託した試料を韓国の本社に送って解読している。返却には 1 か月余りかかるとのこと。(同社関係者より (2015 年 3 月))。なお BGI は先述のように、傘下の Complete Genomics の技術を基に開発した BGISEQ-500 により全ゲノムシーケンシングを 89,000 円で実施開始 (同社関係者より (2017 年 12 月))。

(2) 米国における拠点整備

米国では、NIH の支援により、Broad Institute、Baylor College of Medicine、Washington University School of Medicine の 3 カ所で健康・医療を中心に全ゲノムシーケンシング (GS) や全エクソームシーケンシング (ES) を行っており、また、DOE の支援により Joint Genome Institute (JGI) で環境・エネルギー問題を中心に WGS・WES を行っている。これら各機関はいずれもシーケンサーを 50 台以上保有している。そして最近では、上記のように 5 箇所の大学や民間企業に高出力のシーケンサーのセットが設置され、大量のシーケンシングを一挙に行えるようになっている。

(3) 従来の遺伝子検査における拠点整備

従来の遺伝子検査は通常、医療機関からの依頼により検査機関が実施している。これについては既に多くの民間業者がさまざまな解析を比較的安価で受託し、早期に結果が返却されている。すなわち民間による競争ベースになっている。ただし大きな医療機関では臨床検査室を有し、自前で機器を整備して解析することもあり、特にマイクロアレイについては、機器や解析が比較的安価で、また手法も簡単で容易に扱うことができることから、より迅速な検査になっている。

また、医療検査として確立されているマーカー等について調べる場合、各機関での解析の誤差はあまりない。

このため、研究にせよ臨床にせよ、このためにわざわざ拠点を設けて解析を集中的に行う必要性は見出しにくいと考えられる。

(4) 研究における拠点整備

研究の場合、疾病の原因・メカニズム解明やコホート研究等の大規模プロジェクトを行う場合や、国外と競争が激しく迅速な処理を必要とする場合等では民間機関で対応しきれない場合もあり、シーケンシング拠点を設けることも考えられる。

日本では、バイオインフォマティクス系の最大の施設である産業技術総合研究所臨海副都心センターでもスタッフは 100 人以下であり、またシーケンサーを保有する施設としても理化学研究所横浜研究所が 35 台、東北メディカル・メガバンクが 21 台(両機関関係者より (2015 年 5 月)) と、それほど多くない。この他東大の研究施設等もあるが、いずれも研究における日本全体の調整役にはなり切れていない。(連携が進

めばそうなるっていくことも考えられる。)

(5) (日本での) クリニカルシーケンシングにおける拠点整備

シーケンシングについては、従来技術と比べ、機器自体はまだ高価である。大量のデータが産生され、アセンブリ等のデータ処理にも労力が伴う。このため、それらの作業を行うことのできるバイオインフォマティシャン等を雇用するより、その作業は検査機関に依頼すればよいという考え方も出てくる。

クリニカルシーケンシングはまだ(日本では)実施されていないが、このことから個々の医療機関でシーケンシングや解析を実施することは一般的には想定されない。

ただ、HiSeqX Tenのような高出力のシーケンサーの整備は海外に遅れており、ある企業で半分の規模で整備されただけである(がんゲノム専門家より(2015年))。大半の検査企業は海外へ検査試料を送付してシーケンシングや解析を行わせ、それを返却させる手続きを踏むため、迅速性やセキュリティ面で懸念がある。

一方クリニカルシーケンシングの場合、個人情報の厳重な保護や迅速な診断を必要とする場合等には、検査企業任せにするのではなく何らかの拠点が必要である。また拠点には標準化のための技術指導・助言を行うほか、クリニカルシーケンシングデータと診療データ等を併せた情報拠点、また臨床診断のための人材育成拠点としての役割が求められる。なお臨床ではシーケンシングだけでなく解析まで含めて拠点や検査企業で行わせた方が効率的であるが、その結果を踏まえて判断を下し、患者に伝え、今後の措置を検討するのは各医療機関ひいては医師の責務となる。(その場合、バイオインフォマティシャンは不要だが認定遺伝カウンセラーによる補佐は必要となる。)

(6) 比較分析

① 対米国×

海外にはBGIのようなシーケンサーを多数有する、シーケンシングを大量に行う巨大施設がある。ただ現在は1,000ドルゲノムを視野に入れた最新のシーケンサー(HiSeqX Ten)は海外で十数カ所にあり、米国はこのうち5機関で大量購入がなされており、クリニカルシーケンシングの大量発注にも適応できる。

一方日本の大規模なシーケンサー保有施設として理化学研究所横浜支部(35台)、東北メディカルメガバンク(21台)と、BGI等と比べ規模は劣り、また自分自身の

研究用が中心である。また HiSeqX Ten は海外に遅れており、ある企業で半分の規模で整備がなされただけである。大半の検査企業は海外へ検査試料を送付してシーケンシングや解析を行わせ、それを返却させる手続きを踏むため、迅速性やセキュリティ面で懸念がある。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来遺伝子検査×

従来の遺伝子検査は通常、医療機関からの依頼により検査機関が実施している。これは既に民間による競争ベースになっており、特に拠点化する等の必要性は薄いと思われる。ただし大きな医療機関では臨床検査室を有する場合があります、自ら実施する場合もあり、より迅速な検査になっている。

一方、クリニカルシーケンシングはまだ（日本では）実施されていないが、個々の医療機関でシーケンシングや解析を実施することは一般に想定されていない（ただし今後の技術の進展に着目する必要あり）。また現段階では民間による対応に不十分な面（迅速性、データ管理等）も想定される。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究の場合、疾病の原因・メカニズム解明やコホート研究等の大規模プロジェクトを行う場合や、国外と競争が激しく迅速な処理を必要とする場合等ではシーケンシング拠点を設ける必要性が出てくる。また拠点には、新規シーケンシング技術の性能確認や、またバイオインフォマティクスの育成等の役割が求められる。なお研究では拠点や委託先でシーケンシングが行われても、その後の解析は各研究機関・研究室の研究者やバイオインフォマティクスが連携して実施していく必要がある。ただし、そのような拠点として、既に東北メディカル・メガバンク、理化学研究所、産業総合技術研究所臨海副都心センター、東京大学ゲノム医療研究プロジェクト等があり、それなりに役割を果たしているが、研究における日本全体の調整役にはなり切れていない。（連携が進めばそうなることも考えられる。）

一方クリニカルシーケンシングの場合、個人情報の厳重な保護や迅速な診断を必要とする場合等には、検査企業任せにするのではなく何らかの拠点が必要である。また拠点には標準化のための技術指導・助言を行うほか、クリニカルシーケンシングデータと診療データ等を併せた情報拠点、また臨床診断のための人材育成拠点としての役

割が求められる。なお臨床ではシーケンシングだけでなく解析まで含めて拠点や検査企業で行わせた方が効率的であるが、その結果を踏まえて判断を下し、患者に伝え、今後の措置を検討するのは各医療機関ひいては医師の責務となる。（その場合、バイオインフォマティクスは不要だが認定遺伝カウンセラーによる補佐は必要となる。）なおこれら各種の課題が、クリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

（7）拠点整備に関する方策

クリニカルシーケンシングのための施設整備のための対策は、研究でのシーケンシングのための対策と関連しているところがあり、ここでは両者についての対策を検討する。

① 研究における施設・設備の配備のあり方

研究において、2010年に（独）科学技術振興機構（JST）が主催したワークショップ¹⁶³では、シーケンサーとしては500台必要である旨言及された。

その根拠として、1つの疾病の原因を解明するには、患者と正常人を併せて1,000人分程度のパーソナルゲノムのGSが必要であり、1年間でこれだけのGSを行うには、シーケンサーが20～30台程度必要となる。対象となる疾患は数多くあり、もし100種類の疾患のGSを5年で解読することとすると、 $25 \times 100 / 5 =$ 約500台のシーケンサーが必要となる というわけである（ゲノム医学専門家（拠点形成に関与）より（2014年））。

しかし、その後、状況は大いに変わった。前述のように1台のシーケンサーでシーケンシングできるゲノム数は飛躍的に増大した。

また、シーケンサーに数年前からユーザーフレンドリー型の安価な（1,000万円～1,500万円）の機器が登場しており、エクソームなら短期間で安価に、相当部分のシーケンシングができるようになった。そうになると、各研究機関や研究室で保有してそれぞれが自前でシーケンシングを行うことも可能になる（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。

さらに、シーケンサーでできる解析としては、ゲノムだけでなく、エピゲノムやトランスクリプトームの測定も可能となった。これらを組み合わせた解析（トランスオミックス解析）は疾病の原因解明等に大きな力を発揮する可能性があり、その利用も

含めて考察する必要がある。

こうした条件を全て考慮すると、シーケンサーの必要数についての正確な分析は難しい。ただ、BGIのような拠点となるような機関が必要となるか否かについての定性的な分析はある程度可能である。

研究の場合、個々の機関でシーケンシングを行う必要はほとんどない。シーケンシングは、今や高度なノウハウの求められる技術ではなく、BGIにみられるように定型化したものとなっている。新たな生物の *de novo* 解読のように、シーケンシングそのものが研究性を持つような場合を除き、自らシーケンシングを行うのは非効率である。集約化によるスケールメリットを考慮すると、品質管理の観点からも、ある程度認定された施設に最新の設備を入れて速く回転させるのがよいと思われる（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年）ⁱ。（ただしユーザーフレンドリー型の安価な機器を用いてエクソームシーケンシング等を手軽に行うという選択肢はある程度残る（ゲノム医学専門家より（2014年））。

ただ、たとえ他機関でシーケンシングを行ったとしても、それにより得られたデータを元に、その情報を解析し、疾病の原因等を探求するのは、あくまで個々の研究機関・研究室の役割であることで専門家の意見は一致している（ゲノム医学専門家より（2014年）、ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年）、ゲノム医学専門家（拠点形成に関与）より（2014年））。その役割はそれぞれの研究機関・研究室のバイオインフォマティクスと生物医学系の研究者が連携して担うこととなる。

依頼される機関としては、シーケンシングだけ行うのであれば、拠点を形成して行う必要はなく、民間機関でも、また BGI のような海外の機関でも構わない。むしろ BGI の方が安価なシーケンシングが可能である（トランスクリプトーム専門家より（2012年））。ただ、もし日本独自の拠点が必要だとすれば、それが求められるものとしては、以下のことが挙げられる。

(イ) 疾病の原因・メカニズム解明プロジェクト等で大量のゲノムの一貫したシーケンスが必要な場合

ⁱ 日本は平等主義からか、補正予算で各機関に1台ずつシーケンサーを購入したが、その稼働率はあまりよくないとのこと（ゲノム医学専門家（拠点形成に関与）より（2014年））。

- (ロ) 国外と激しく競争している場合
 - (ハ) シーケンシング結果が世界で通用するような標準に沿った作業
 - (ニ) 新たなシーケンシング技術が登場した場合の性能の確認
 - (ホ) 個人情報厳しく守られていることが必要な場合
 - (ヘ) 急いで行わねばならない場合
 - (ト) 各機関へのシーケンシング技術・解析技術等、標準的手法の指導・助言（国内シーケンシング受託企業関係者より（2014年））
 - (チ) 各機関でシーケンシングされた試料やデータの保管・利用（情報・データ拠点）（ゲノム医学専門家より（2014年））
 - (リ) 人材育成（バイオインフォマティクス等）（ゲノム医学専門家より（2014年））
- 等が考えられる。

このうち（ホ）については、海外の機関特に BGI の場合、データを勝手に利用されないかという懸念もあり¹⁶⁴、単に個人データを保護するというだけでなく、研究としてのセキュリティ上、日本での実施にプライオリティが置かれるということもあるかもしれない。

また（チ）については、かかるデータの収集・保管を戦略的に行うためには、医療関係者のネットワークが必要になる。試料収集とゲノムその他の解析拠点という統合化された拠点が必要である（ゲノム医学専門家より（2014年））。なお、これに関してはクラウド利用や個人情報の保護等の関係がある。（6. 3. 2. 8. 2で詳述。）

② クリニカルシーケンシングにおける施設・設備の配備のあり方について

クリニカルシーケンシングに際し、各医療機関へのシーケンサー配備の必要性はないと考えられる。上記で考察したように、研究においてすら、各研究機関や研究室でのシーケンサー配備とそれによるシーケンシングの必要性は薄い。ましてや医療業務に多くが割かれる医療機関において、機器の配備、試薬調製、データ調整、管理運営等の一連の業務のための費用と労力を供出することの意義は見出せない。（ただ、臨床検査室が既にあるような大規模な医療機関で、ユーザーフレンドリー型の安価な機器を用いてエクソームシーケンシングを手軽に行うという可能性は残る（ゲノム医学専門家より（2014年））。）

一般的には、シーケンシングを行う拠点、又は厳重なセキュリティ管理を行った民間業者に依頼してシーケンシングを行わせ、そのデータを返却してもらった方がはる

かに効率的であろう。このようにシーケンシングがルーティン化されたならば、国がやるのではなく、民間の自由競争の中でやるのがあるべき姿だと思われる（国内シーケンシング受託企業関係者より（2014年））。

ただその際、たとえばシーケンシング拠点や民間業者で解読された情報・データをネットを介して見つつ、それぞれの遺伝子や変異にどういう意味があるかを知って判断を下すのは各医療機関の医療関係者の役割であるといえる（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。（6. 5. 3. 9で検討。）

なお、シーケンサーを集中させて拠点を作るのはスケールメリット上有利ではあるが、人件費においては他国に大きく水を開けられる可能性が高く、ビジネスとしては成り立たない可能性が高い。一方、国がそのようなビジネスを行うということも民業圧迫となる可能性がある。

もし拠点を構築する場合、その必要性や役割について考察する。

まず、研究の（イ）～（ニ）について研究に特化したものとなり、臨床目的での必要性は薄い。また（ホ）、（へ）の必要性についてはほぼ同程度である。（ト）については、たとえ民間業者でシーケンシングが行われたとしても、当該データのシーケンシングや解析が適正に行われているか調査・確認する必要はある（6. 3. 2. 7と関連）。（チ）については、研究の場合以上に患者のプライバシーに配慮した厳重な個人情報管理が必要であるとともに、診療・健康・環境データ等との連携も考えられる（6. 3. 2. 8. 2で詳述）。特に、他の国にシーケンシングを任せるようになると、日本人の情報が流出し、貴重な財産が失われる可能性がある（知的財産専門家より（2014年））。たとえシーケンシングを海外に発注しても、情報処理のパイプラインは日本で持つておく必要がある（トランスクリプトーム専門家より（2012年））。

また（リ）については、各医療機関でのシーケンサーの配備が行われず、委託先から返却を受けた解析結果を踏まえ判断を下すのは医師の役割であるとしたら、各医療機関毎に高度な解析を行うバイオインフォマティシャンは不要となる。ただし、そのため医師は必要な知識を身につけるとともに、個々の遺伝子や変異の意味を正確に把握して患者に伝え、患者とのコミュニケーションを図る上で、医師を補佐するカウンセラーは必要であり、それを育成する場にもなることが期待される。（6. 3. 2. 9と関連。）

表6-20 施設等整備（うち拠点整備） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> 中国BGIや米国並みの大規模シーケンシング施設は存在せず。 試料の海外への送付による迅速性・セキュリティ面での問題あり。 医療機関が独自に実施するのは困難で（今後の技術発展にも着目）外注が想定されるが対応に不十分な面があり、拠点化の必要性も想定。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> 5機関にHiSeqX Ten設置。 	<ul style="list-style-type: none"> 通常医療機関からの依頼により検査機関が実施するほか、大規模医療機関では独自実施。 民間競争が中心で拠点化の必要性薄い。 	<ul style="list-style-type: none"> 新規シーケンシング技術の性能確認やパイオインフォマティシヤンの育成等での拠点の必要性はそれなりにある。（なお解析自体は各研究機関で研究者とパイオインフォマティシヤンの連携による実施必要。）
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> シーケンシング試行・実施、データ管理、人材育成等のための拠点整備。 		

6. 3. 2. 8. 2 データの管理・利用

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

データ	データの保管	データの保管、臨床・疫学データの大量産生・蓄積、長期データ保存の必要性、ゲノム情報保管のコスト、クラウド利用、
	シーケンシング情報の共有・DB化	シーケンシング情報の共有・DB化、DB作製・利用、ゲノムデータの研究利用と所有権
	DBの向上	変異レポジトリ不足、DB不完全・不正確、DBの質向上 (Clinvar等)、臨床用変異標準DB樹立、民族的な問題

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(国海外のデータ管理状況)	<ul style="list-style-type: none"> GSやESのデータについては、米国ではDBGap、欧州ではEGA、日本ではJGAIに、それぞれ匿名化して登録することになっている。JGAIには数十件のデータが蓄積しており、プロジェクトが採択された段階で登録を義務づけられている。(S) NIHではシーケンシングについてrecommendationを出した。1年間もパブコメ期間を設けたようだ。同国では個人情報保護が先行し、現在揺り戻しが来ている。ゲノムは究極の個人情報という考えから、人類の遺産であるという考え方に変化しつつある。日本は後追いであり、また、現在ゲノムは手放しである。(F) NCBIの規模その活動を見ると、彼我の差が大きすぎ(NBCIはあまりに貧弱)、悲しくなる。NIHが最近発表したpolicyは研究者仲間では話題になっている。(O)
(データ共有化)	<ul style="list-style-type: none"> 各研究機関内で蓄積・保管されているGS・ESデータをBAMやVCF (Variant Call Format) という国際フォーマットに基づき変換する仕組みを文部科学省が音頭を取り、メディカルゲノムセンターや理研等が中心となって集めることで利用性が増す。提出したら見返りに提出に応じ解析してもらえる権利をもらえるような仕掛けも考すべき。(E) 各公的データベース毎に登録の様式が指定されているが、よく使われるものに欧州で用いられる「アンサンブル」がある。(S) 日本では個々の機関や研究者レベルでまとめたデータを有している場合があり、たとえばがんセンターの徳永博士は、がんの試料と患者のデータとゲノムについてまとめたデータを有している。また東北メディカルメガバンクでは1,000人分のゲノム解析を行い、そのうち変異率が5%以上のものをカタログ化している。しかし、国全体としてまとめたものはない。(S) 日本はオープンデータについて何となく嫌だという気持ちがあり、その考え方をえるようにしなければならない。(S) JRのバスモ情報ですら、全部匿名化するにもかかわらず、その利用ができないという状況であり、ましてやゲノム情報は自分自身だけでなく親戚縁者にも関係し、漏洩したら大変なことになる。マスメディアがそのことに気づき、取り上げられると利用もできなくなってしまう可能性がある。(M)
(クラウド利用)	<ul style="list-style-type: none"> Amazonのクラウドサービス等では、日本にクラウドサーバーがあっても米国政府の求めに応じてデータ提供することになっており、GS・ESデータは個人情報保護の点で問題である。(P、Q) 仮に各病院でシーケンシングを行ったとすると、その結果をクラウドに掲載するのは問題かもしれない。(F)
(臨床データを併せた利用)	<ul style="list-style-type: none"> 今後は多因子遺伝病の研究が進んでいくと思う。多変量解析が必要になるので、臨床症状は必須だと思う。臨床症状の一部をアウトカム(結果変数)とし、重要な臨床情報と複数の遺伝子の型の変量モデルの予測精度を上げる研究になる。(E)
(データベース)	<ul style="list-style-type: none"> データベースは必須。日本人の多型情報のデータベース、疾患毎のデータベースの両者が必要。しかし日本はこのような基盤的な事業に対するfundingが全くといっていいほどできていないのが致命的。(なお昨年、健常者のvariation DBを公開した。)(O) 農耕文明の定着とともに人口爆発が生じ、その過程でゲノム上に多数のrare variantsが蓄積したと言われている。日本人の病気の研究をするには、日本人のゲノムの研究、データベースの構築が必須。(O) クリニカルシーケンシングはどこで行ってもそれほど問題はないが、最大の問題は、その解釈。どの病院でもできるわけではなく、アウトソーシングする場合は、この解釈ができないというのが最大の争点となる。(日本では検査会社は、データの解釈を付けない。研究のcontextの解釈と医療提供の場合の解釈は時限が全く異なる。)(O)

(1) データの管理・利用に関する状況と問題点

クリニカルシーケンシングにより産生されるデータ量は膨大なものであり、特別の管理が必要になる。

ゲノミクスとしてマイクロアレイしか用いられていないうちは、その解析結果は特定の遺伝子や変異のみのデータであり、情報量自体はそれほど多くなく、各機関や各研究室で十分保管・管理ができていた。

しかしシーケンシングが行われるようになると、大容量のデータが生産されるようになった。シーケンシングを行われた塩基数（ヒトとは限らない）は、図6-8の推移をたどっている（SRA（Sequence Read Archive）の増加数）¹⁶⁵。縦軸が対数目盛であることを考えると、急激に増加していることが分かる。

これが臨床で利用されるようになると、個々の患者のシーケンシングデータは、紙

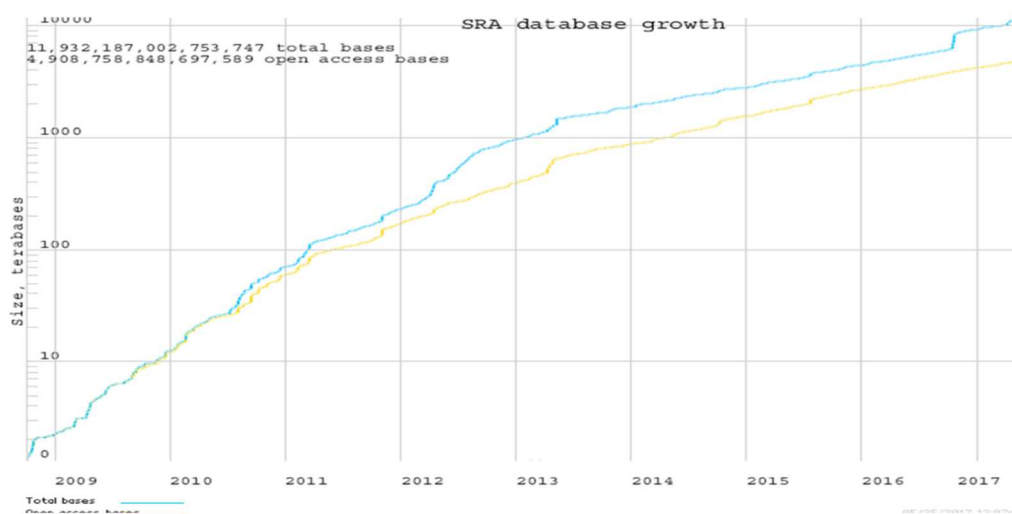


図6-8 データベースに収載されたシーケンスの総塩基数の推移

媒体ではもちろん、個々の医療機関のサーバの容量を超えたり、ディスクが大きな場所を占めたりして、保管・管理が困難になることが想定される。

一方、このようなゲノムデータは、他の情報たとえばオームデータや診療データ・環境データ等と結びついたものがデータベースとして整備され、利用されることで、より正確な診断が可能となる。

このように、データの管理・利用については、生じたデータを効率的に保管・管理していくという観点と、データを積極的に利用していくという観点がある。前者は自機関のデータの保管・管理であり、一方、後者は外部データ（自機関のデータも含ま

れる)の利用であるが、いずれもクリニカルシーケンシングの普及にとって必要なものであると考えられる。

(2) 米国におけるデータの管理・利用

海外においてもシーケンシングデータの蓄積への対応は、日本と同様に、技術的な課題となっている。

一方で、米国ではゲノムデータの積極的な利用を推進している。NIHは2014年8月、そのプロジェクトに参加した者については、その結果得られたゲノムデータについては、全てのデータをオンラインで公開・共用すべきとの方針を示した。これは日本のJGAのように推奨ではなく、義務付けであり、その結果大量のゲノムデータが利用できることとなった。

また、米国ではカルテの電子化等が進んでいること等もあり、自国民のシーケンシングデータと診療データ・健康データを組み合わせてデータベースで総合的に管理し、研究にも利用していく試みが開始されている。

同国においては、2016年度から「精密医療イニシアチブ」(Precision medicine Initiative)が、10年以上、数十億ドル以上のプロジェクトとして実施されている¹⁶⁶¹⁶⁷¹⁶⁸¹⁶⁹。

同イニシアチブでは、ボランティアを募ることで少なくとも100万人の米国人を参加させ、その遺伝子情報、環境、健康に関するデータを長期にわたり収集し、分析する。そして研究者は個人のプライバシーを厳守の上、集められたデータの利用を可能とする。短期的にはがんを対象とするが、最終的には、臨床医が個々の患者にとって最適な治療を選択できるよう、新たな知識や治療法を提供できるようにすることを目指している。

同イニシアチブの発足においては、シーケンシングの低コスト化・高速化、シーケンシングデータのデータベース化の進展、各種オミックスやアッセイ系による患者の

ⁱ 「精密医療」の概念、すなわち個々の患者の特性を考慮に入れて予防や治療を行うという事は決して新しいものではない。たとえば血液型に応じた輸血治療などはその典型で、1世紀以上前から行われている。だが、ここでいう精密医療は、もっともっと細かい個人のデータ、たとえばゲノムを始め、詳細な医療データや個人の体質、生活様式等に応じて、それぞれに合った予防法や治療法を選択するというものである。(オーダーメイド医療(個別医療)(personalized medicine)とほぼ同じ概念であるが、より精緻なイメージがある。)

特徴把握の進展、医療記録の電子化の進展、スマホやフィットビット等ユビキタスなデバイス利用の拡大、大量データ解析のためのコンピュータ能力の増大等、各種技術的環境が整備されてきたことが大きな要因である。

それによって得られた 100 万人の米国人のデータは、研究に共有されることにより同国特有のがんや疾病のメカニズムの解明に利用され、今後のクリニカルシーケンシングにおいても有用な、貴重な知見が得られることが期待される。

(3) 従来の遺伝子検査におけるデータの管理・利用

従来の遺伝子検査では、それによって生じる特定の遺伝子・変異に関するデータであれば情報量はそれほど多くなく、個々の機関での保管は通常のカルテと同様、可能である。また、各遺伝子や遺伝子変異の意味等は既に確立されており、データの解釈はある程度容易であるため、このためのデータベース等を最初から整備していく必要性は低い。

(4) 研究におけるデータの管理・利用

研究の場合、シーケンシングされたデータは基本的に各機関で保管される（ただし保管義務はない）。大規模プロジェクトとして大量のシーケンシングを行っている大規模な研究機関においてはもちろんⁱ、シーケンサーを保有して日々、DNA のシーケンシングや解析を行っている個々の研究室においても、データの蓄積は大きな課題となっている。

考慮しなければならないのは、研究において蓄積するのはシーケンシングのデータだけでなく、タンパク質の相互作用や医療記録等、各種の情報からなるヘテロデータであることである。特にオミックスにより、各種の「オームデータ」が大量に生産されるようになってきたが、個々のデータに個人や細胞毎の違いが反映され、またそれぞれが相互に関係しているため、容易には破棄できないものになっている。

ⁱ たとえば英国の欧州バイオインフォマティクス研究所 (EBI : European Bioinformatics Institute) では、現在、合計 20 ペタバイト (2×10¹⁶ 乗バイト) の遺伝子・タンパク質・小分子等に関するデータが蓄積されている。そのうちシーケンシングのデータは 2012 年時点では 2 ペタバイトでその 1/10 を占めていたが、毎年 2 倍ずつ増加してきているとのことである。(文献 1) その量は、当時で巨大加速器実験を行っている欧州の CERN で蓄積されているデータ量の 1/10 に達していたため、伸びを考えると既に逆転していると考えられる。

そうした膨大なデータの保管・管理は個々の機関や研究室にとって経費的・労働力的に大きな負担となる。また、データは出てきたがそれをどう活用していくかという問題にも直面する。

また、研究者の中には、自分の研究により生産されたデータだけでなく、他に保有されているデータを用いて比較・解析を行いたい者も多い。ところが、たとえば自分たちが実験により得たシーケンシングと、あるサーバーに入っている既存のシーケンスと比較しようとする場合、通常は当該サーバー からデータを自分のコンピュータにダウンロードした上で比較するしかないが、数多くのゲノムとの比較は極めて困難になるⁱ。これに対処するため、高速転送のソフトウェアが開発されているが、そのために大きなコストがかかる¹⁷⁰ⁱⁱ。

一方でゲノムデータの利用について。ゲノムデータは、プロジェクトが採択された段階で、国立遺伝学研究所が管理する DDBJ（日本データバンク）のうち、JGA（Japanese Genotype-phenotype Archive）への登録が奨励されている。登録に際してはフォーマットがあり、研究・実験内容、サンプル（ここに被験者の健康・臨床情報が入る可能性あり）、データ、分析方法等で、登録者側が記載することとしている。ただ研究目的に応じてサンプルの選び方やデータの取り方はばらばらであり、付随情報についても被験者を特定されるため出せない場合、また研究者が意図的に出さない場合等もあり（バイオインフォマティクス専門家より（2015年））、全体としては数十件にとどまっている¹⁷¹。

また、ゲノムを含め、個々の機関や研究者レベルである程度まとまったデータを保有している場合もあるが、日本全体で統一がなされていない。

（5）（日本での）クリニカルシーケンシングにおけるデータの管理・利用

クリニカルシーケンシングの場合、もしシーケンシング作業が各医療機関で個別に

ⁱ BGIによると、50 ゲノム分をインターネットで転送しようとするると 20 日かかるとのこと。（同社関係者より（2012年））

ⁱⁱ たとえば米国のアスパラ社では fasp というソフトウェアを開発しており、これを使うと 24 ギガバイトのファイルを転送するのに 30 秒ですみ、従来より数百倍速く送ることができる。しかし経費が極めて高く、それを使うには高額なソフトウェア使用料を支払う必要がある。（シーケンシングを行う業者がそれを支払っておけば、顧客がそれを用いてデータをダウンロードするのは無償になるが、顧客（研究者等）同士でやりとりすると、ソフトウェア使用料を払わねばならなくなり、研究室にとっては大きな負担となる。）

行われるとすれば、それぞれの機関に膨大な量のデータが蓄積されることになり、上述の研究におけるデータの管理・利用の場合と同様な問題が生じる。ただ医療機関の場合は、臨床検査室のあるような大きな大学病院等を除き、大部分はシーケンシング拠点や民間業者へ依頼し、その結果の全部又は一部を返却してもらうことになると思われる。しかしその場合でも、返却されたデータの管理をどうするかという問題が生じる。特に医療機関では患者のカルテの保持義務があるが、シーケンシング情報をそれに含めて考えるならば、少なくとも5年間の保存が義務づけられる。また個人情報保護等、その保管や取扱いには一層の配慮が必要になる。

なお、データの利用についてであるが、日本では先の英米のプロジェクトに対応するものとして、2011年度に開始された東北メディカル・メガバンク計画がある。同計画では15万人規模の大規模コホート研究が行われつつあり、ゲノムデータと診療・健康・環境データを組み合わせた利用が期待される。なお、既に「日本人に最適化されたSNPアレイ」や、「日本人多層オミックス参照パネル」等の成果が出されている。

ただ日本では英米のようにカルテの電子化や共有化はあまり進んでおらず、それがクリニカルシーケンシングの効率的な利用を阻害する可能性はある。

(6) 比較分析

① 対米国×

米国では「精密医療イニシアチブ」により、自国民のシーケンシングデータと診断データ・健康データを組み合わせてデータベースで総合的に管理し、研究にも利用していく試みが開始されている。またNIHのプロジェクト参加者は得られた全てのゲノムデータを公開・共用するよう義務付けられている。

一方日本ではカルテの電子化や共有化もあまり進んでいない。またゲノムデータはJGAへの搭載が推奨されているがあまり進んでいない。それがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来遺伝子検査×

従来の遺伝子検査では、それによって生じる特定の遺伝子・変異に関するデータであれば情報量はそれほど多くなく、個々の機関での保管は可能である。だが、クリニカルシーケンシングによって生じるデータ量は膨大であり、各機関での保有は限界がある。このため、その保管や取扱いに一層の配慮が必要となる。そのような保管の必

要性がクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究の場合、シーケンシングされたデータは各機関で保管されるほか（保管義務はない）、特に公的資金の拠出によりシーケンシングされたデータは日米欧の公的データベースにそれぞれ保管される。各機関での保管は容量があるが、それを考慮しつつ研究を進めていくことができる。

一方クリニカルシーケンシングの場合、公的データベースへの保管義務はないが、各医療機関において患者のシーケンスデータのカルテとしての保存義務が生じる可能性がある。だが、クリニカルシーケンシングによって生じるデータ量は定常業務化した場合膨大であり、各機関での保有には限界がある。また個人情報の保護等、その保管や取り扱いには一層の配慮が必要になる。こうしたことがクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) データの管理・利用に関する方策

① クラウド化によるデータ管理

膨大な量のデータ保管・管理のための方策として、クラウド・コンピューティングの利用がある¹⁷²。すなわち、現場から離れたセンターにデータとソフトウェアを集積・管理させ、研究者や医師はそこに遠隔でアクセスし、保管されたデータを見て、必要に応じて同センターのソフトウェアを用いて解析を行う。そうすれば、各研究室又は医療機関では自分自身のハードウェアを設置する必要がなくなり、たとえ整備した場合でも自分のハードウェアとクラウド情報との使い分けが可能となる。

（研究での利用であるが）いくつかの機関ではクラウド型のシステムを開発し、その上で他機関の研究者にアクセス・利用させるようになっているⁱ。またクラウドシステムは、単にデータを保管するだけでなく、ソフトウェアの共有化も行うことができ

ⁱ たとえば EBI では Wellcome Trust Sanger Institute と共同で Ensemble Genome Browser というサイトを作っており、各国の研究者がアクセスしてシーケンシングのデータを使うことができるようにしている。さらに日本など遠隔からでアクセスが迅速に行えない場合のため、Amazon のウェブサイトである EC2 というミラーサイトを利用できるようにしている。また米国 Chicago 大学の Computation Institute は Amazon のクラウド上で Glogus Genomics というシーケンシングのサービスを行っている。これは、顧客から依頼された試料についてシーケンシングを行ったデータをクラウド上で保管し、顧客はそれにアクセスして利用するものである。

るⁱ¹⁷³。

ハードウェアはその整備・維持にそれなりの費用がかかるため、クラウドシステムはその軽減にもなる。ただ、同システムはバイオインフォマティクソンを対象として整備されてきているが、医師にとって各種のツールを使いこなすのは困難であり、さらに使いやすいものにする（又は保管のためだけに利用する）とともに、セキュリティ対策には万全を期す必要があるⁱⁱ¹⁷⁴。

なお、クラウド利用は、情報をあたかも自分のコンピュータに搭載されているもののように使えるが、その際、クラウドに含まれる他の膨大なビッグデータ情報も自分のものとして使えるという大きな効用がある。ただそのためには、クラウド内に入れ込まれている情報を標準化し、より使いやすいものとしていく必要がある。

② データの共有・利用の推進

クリニカルシーケンシングのデータ解析を効果的・効率的に行うため、ゲノムデータは、しかるべき個人情報保護上の措置を図った上で、広く研究者や医療関係者の利用に供していくことが期待される。その際、医療においても類似症例の探索の必要性等から、ゲノムデータは診療データ、さらには健康データと併せて管理し、利用していくことが期待される。

データを使いやすいものとするため、シーケンシング段階の標準化だけでなく、それをデータベースに入れる際も標準化が必要である（6.3.2.7）。このため各研究機関内で蓄積・保管されているシーケンシングのデータを、BAM や VCF (Variant Call Format) のような国際フォーマットに基づき変換し、登録していくようにすることが必要である。また、データを提出したらその見返りにデータ解析を行ってもらえる仕組みも考えてよい（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。

i 米国 Emory 大学の研究者らが主導して作った Galaxy というプロジェクトでは、研究者は無料で自由にアクセスして、そのクラウド上でソフトウェアを用いるだけでなく、ソフトウェアを自身のコンピュータにダウンロードして用いることができる。その一つ Tool Shed というシステムは、ユーザーがアップロードした 2,700 ものソフトウェアを含んでおり、これらを自由に用いることができ

ii バイオデータは個人情報豊富に含まれており、漏洩への懸念から、医薬品開発に際し、クラウドシステムの利用があまり行われてこなかった。このための方策として、たとえば DNAnexus 社は、そのクラウドを米国や欧州の規制ガイドラインを十分満たすように構築し、情報を暗号化し、また監査を受けた際等にきちんと提示できるよう、運用記録を含めたものとしている

また、日本では国民健康保険があり、さらにマイナンバー制度が導入されたため、国民のゲノムや診療・健康・環境情報を一手にデータベース化することは理論的には他国に比べ容易であり、国民の健康増進や研究推進のためにメリットは大きいと考えられる。ただ、個人情報保護の観点からは慎重な対応が必要であり、クラウド利用を考えるとセキュリティ面から万全を期することが必要である。

なお、共有に資するインセンティブが働かないという問題もある。このため、データ提出の見返りとしてデータ解析を行ってもらい権利を取得するようにする等効果的な方策が必要である。

なお、先述のように、東北メディカル・メガバンクによりいくつかの標準的データが報告されたが、これを日本人全体としての標準ゲノム・多型・特有の疾病の遺伝子変異情報等に拡大させるための、調査・研究がさらに必要だろう。

表 6 - 2 1 施設等整備（うちデータの管理・利用） まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> ・カルテの電子化・共用化も進んでいない。 ・JGAへのゲノムデータの登録少ない。 ・従来の遺伝子検査に比べ大量のデータを生じるため保管や取扱いに一層の配慮が必要。 ・個々の患者の全ゲノム情報等をカルテのごとく保存する義務が生じる可能性あり。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> ・「精密医療イニシアチブ」自国民のシーケンシングデータと健康・医療データを組み合わせたバイオバンクで総合的に管理、研究にも利用していく試み開始。 ・NIHはゲノムデータの公開・教養義務付け。 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の遺伝子・変異に特化したデータであれば、各機関で保管可能。 	<ul style="list-style-type: none"> ・各機関での保管（義務ではない）。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> ・公的クラウドシステム整備。 		

6. 3. 2. 9 人材育成

ここでは、クリニカルシーケンシングの普及促進のための要件の一つとして、人材育成について分析を行う。

特に、研究においてシーケンシングやその解析を担うバイオインフォマティシヤンのほか、各種人材の役割や制度とその育成について分析するとともに、臨床診断において主体となる医師や、その支援人材の役割や制度とその育成について分析する。

(文献のキーワード・トピックス) (表5-4から再掲)

人材育成	医師の育成	遺伝学専門医の制度化、医師不足、医師の教育(研修医への分子病理学教育、医学部でのゲノミクス教育)
	医師を支援する人材育成	患者に説明する専門家育成、ライセンスの必要性、遺伝カウンセラーによる医師支援
	バイオインフォマティシヤン育成	解析・解釈のための多様な人材育成、臨床系・アカデミック系の多様なバイオインフォマティシヤン育成

(専門家等から聴取した意見) (表6-3から再掲)

(バイオインフォマティシヤン)
・研究は、将来的には理学者の出番はなくなり、完全に工学と数学が結びついた人工知能がモデルを作り、シミュレーション等で解析し、それで完結してしまうようになると思われる。(S)
・医療では工学と医師が組むようになる。ゲノムを解析するのはエンジニアリングとなり、直接、正確に解析するようになる。(S)
・日本では大病院にシーケンサーを置き、それを扱うバイオインフォマティシヤンを起きたいところだが、それだけの人数はいない。(P, Q)
・そもそもゲノムは医学研究の基盤になりつつあるので、臨床診断だけでなく医学研究向けにも拠点が必要。それも複数。医師や医学研究者で(あるいは彼らと連携して)情報解析できる人をそこでOJTで育成すればよい。(F)
・バイオインフォマティシヤンは日本では全部で500-600人程度だと思われる。あまり増えていない。(P, Q)
・バイオインフォマティックス人材は、高度な知見を有する人材と、下働きの人材とに2極化していくと思われる。(S)
・クリニカルシーケンシングはどこで行ってもそれほど問題はないが、最大の問題は、その解釈。どの病院でもできるわけではなく、アウトソーシングする場合は、この解釈ができないというのが最大の争点となる。(日本では検査会社は、データの解釈をつけない。研究のcontextの解釈と医療提供の場合の解釈は時限が全く異なる。)(O)
(医師の教育・資格)
・自分自身かつて米国に留学し、そこで遺伝子検査について学び、臨床遺伝子専門医としての資格も取得した。その後日本に戻って現在の大学で遺伝子検査研究業務を立ち上げた。(E)
・臨床現場では認定遺伝臨床医が必要。(P, Q)
・GS・ESによる臨床診断の普及には医師の教育は必要だが、自分としては薬剤師の教育も必要だと考える。薬局でGS・ESを扱い、薬剤師がその解釈について説明することができればよいのではないかと。(N)
・今後、医師に、このような検査結果に基づき患者に説明できるだけの知識を身につけさせる必要がある。(E)
・少なくとも厚労省で遺伝子診断の研究会に入っている医師(約300名)は必要??(再確認必要)(E)
・現在遺伝学は大学でのコア・カリキュラムに入っているが、医師の国家試験(基礎国試)には出ない。試験にも出題されるようにする必要がある。(E)
・医師の教育必要。学部では集団遺伝学等を学ばない。一方、米国では公衆衛生の大学院が各大学にあり。(P, Q)

(カウンセラー)
・医療分野でのリテラシーがほとんどない人間をマスターコース2年間で教育できるのか、システムの改善が必要。(E)
・臨床現場では遺伝カウンセラーが必要だが、現在100人程度。看護師もなっている。(P、Q)
・GS・ESによる臨床診断の普及には医師の教育は必要のほかに、自分としては薬剤師の教育も必要だと考える。薬局でGS・ESを扱い、薬剤師がその解釈について説明することができればよいのではないか。(N)
・出生児全員のゲノム解析をする病院等が出てくると遺伝カウンセラーは必須になってくる。ゲノム解析を行う方向は止めようのない方向なので、地道に養成していく必要があるだろう。(F)
・認定遺伝カウンセラーの資格取得後は、この2-3年は全ての資格取得者が就職しているようである。(Y)
・認定遺伝カウンセラーは、現在は生命科学系大学出身者と医療従事者資格保持者が多くを占め、さらに人文系出身者もいる。(Y)
・全ゲノム・全エクソームの網羅的な遺伝学的検査については、個人の力量や専門領域に応じるが、その検査については、結果の解釈、臨床的意義、IFs(二次的所見)も含み、検査前の遺伝カウンセリングから対応できるスキルを養成の際に教える。しかしGS・ES検査は現在、我が国では保険適応がないので、現状では研究の枠組みで行われていると思う。(Y)
・認定遺伝カウンセラーと臨床遺伝専門医との関係は周産期、小児、成人の家族性腫瘍など領域によって連携は様々。なお認定遺伝カウンセラーは診断行為は行わない。(Y)
・我が国での認定遺伝カウンセラーの求められる人数は未知。我が国の遺伝医療の変化や遺伝カウンセリングそのものの保険収載なども作用するのではないか。(Y)
(研究・キャリアパス)
・いつも言われていることだが、日本は進歩がない。たとえば大学病院の中にゲノム医療やゲノム解析の部門を作り、教授まで含めてキャリアパスを作ることが必要。単に研究費で、時限で雇用しても人は育たないし、インフォ系の優秀な人達は、待遇がはるかによい企業に流れてしまう。財務省的なマインドで、振り替えの人材を出さないと予算をつけないとみみっちい対応ではどうしようもない。(O)
・研究現場では解析を行える人間を必要としており、引く手あまただが、よいキャリアパスが用意されていない。(P、Q)
・日本遺伝学会のゲノムリサーチコーディネータ(GMRC)制度、日本臨床薬理学会の認定CRC(臨床研究コーディネータ)制度等もある。働き場がないというも問題。(N)
・2002~2003年、JSTの振興調整費で東大医学部、農学部、医科研、京大等にバイオインフォマティシヤンのための学科ができたが、時限プロジェクトだったためその終了と同時に消滅した。(P、Q)
・研究の場合、人材育成拠点が必要。東大を中心として173億/8年間のプロジェクトを獲得した。(F)

(1) 人材育成に関する状況と問題点

クリニカルシーケンシングはシーケンシング作業だけでなく、出された結果を解析し、適切に解釈するという作業を伴う。このためこれに関わる人材は、その状況に応じた適切な知見を有している必要があり、研究と臨床、また従来の遺伝子検査とクリニカルシーケンシングで異なる。このためそれぞれの人材が適切に役割分担を行っていく必要がある。

(2) 米国における人材育成

米国における遺伝子検査のカウンセリングに係る人材としては、Certified Genetic Counselor (CGC) 制度がある。資格の取得方法としては、ABGC (American Board of Genetic Counseling) の認定を受けた養成課程 (37校) を修了し、認定試験に合格する必要があるが、1982年以降、取得者は4,000名以上いる。取得後は医療機関での医療カウンセリング業務のほか、研究機関・検査会社での被検者への説明等を行う¹⁷⁵。

また、同国には公衆衛生の大学院が各大学にあり、集団遺伝学等の教育がなされている（大規模ヒトゲノム解析専門家より（2014年））。

（3）従来の遺伝子検査における人材育成

従来の遺伝子検査については、検査対象となる染色体異常や遺伝子の変異等は決まっておらず、後述のクリニカルシーケンシングのような偶発的所見への対応や変異の組合せ等の複雑な内容は知識としてそれほど必要ではないが、医師には遺伝学に対する一定の知見が必要となる。また高度な知識が必要になる場合に対応して、日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会とが共同認定する「臨床遺伝専門医」の制度があり、約1,300名が登録されている（2017年10月現在）¹⁷⁶。

また、専門家が医師を補佐して患者への対応の役割を担うことが考えられる。資格制度としては日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会とが共同認定する「認定遺伝カウンセラー制度」があり、約200名が登録されている（2016年12月現在）¹⁷⁷。表6-22にその養成コースを講座として組み込んでいる大学を示すが、まだまだかかる講座の開設は少ない。

大学名	学科・コース	設置年度
信州大学	大学院医学研究科修士課程遺伝カウンセリングコース	2003
北里大学	大学院医療系研究科臨床遺伝学講座認定遺伝カウンセラー制度	2003
お茶の水女子大学	人間文化研究科ライフサイエンス専攻特設遺伝カウンセリングコース	2004
川崎医療福祉大学	大学院医療福祉科学研究科保健看護学専攻遺伝カウンセリングコース(注)	2005
京都大学	大学院医学研究科臨床遺伝学講座認定遺伝カウンセラー制度	?
近畿大学	総合理工学研究科理学専攻遺伝カウンセラー養成課程	2005
千葉大学	大学院医学薬学府医学系修士課程医科学専攻遺伝カウンセラーコース	?
東京女子医科大学	大学院先端生命医科学専攻遺伝子医学分野遺伝カウンセリング専門課程	2005
長崎大学	大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻遺伝カウンセリングコース	?
東北大学	大学院医学系研究科医科学専攻修士課程遺伝カウンセリングコース	2013
藤田保健衛生大学	大学院保健学研究科臨床検査学領域認定遺伝カウンセラー養成課程	2014

(注)2009年度からは医療福祉学専攻での開設に変更された。

（4）研究における人材育成

生命科学における研究の手法は、かつての研究者個人の才覚によるところが大きい職人芸的手法から、生体内、細胞内の各種オームデータを計測し、得られた全てのデータの中から、目的の物質やメカニズムを見出していく手法に変わりつつある。

この手法を行う上で最も必要となるのはバイオインフォマティクスの技術であり、それに携わる人材であるバイオインフォマティシャンである。

バイオインフォマティシャンという人材はヒトゲノム計画以前には存在しなかったが、同計画の進展の中で出現し（PubMed データベースでの用語検索で最初に論文中に現われたのは 1999 年¹⁷⁸⁾、今やゲノム解読や分析、タンパク質立体構造予測等に不可欠な存在になっている。だが、その専門分野、バックグラウンド、能力等は様々なものがあると考えられる。

バイオインフォマティシャンのかつてのイメージとしては、研究者の求めに応じ、データベースから特定の関連情報やデータを抽出したり、既存のソフトウェアを用いて簡単な分析を行ったりして、研究者に提供するという、支援者や技術者という意味合いがあった。しかし現在、バイオインフォマティシャンに期待される役割は、より広範囲になっている。

コホート研究は確率・統計に基礎を置くものであるが、それにより疾病原因等を解明していくためには、通常の世界調査とは全く異なり、相当高度な生物学的な知識も必要となっている。特に変異と疾病の間に明確な関係づけが行いにくいケースが多々あり、シーケンシングやトランスオミックスも活用し、コンピュータを駆使して解決していかなければならず、バイオインフォマティシャンが主体的な役割を果たす必要がある。またバイオインフォマティシャンは、DNA アセンブリやデータベース利用といった特定の技術・技法を身につけ、熟達するだけでなく各種の応用が必要であり、また、絶えず開発され続ける解析手法を身につけていく必要もある。こうしたことから、通常の「技術者」の概念を超えたものになっている。

さらに、システム生物学も含め、ウェットの実験を全く行わないで、コンピュータ上で (in silico という) DNA の配列を少し変えると、タンパク質の立体構造や機能がどのように変化するか、それが薬剤としてどのように働くかとか、特定配列の微小 RNA を取り込ませてあるタンパク質の合成を阻害することによって、代謝ネットワ

ⁱ 本分野の示す範囲として、米国国立衛生研究所 (NIH) の生物医学情報科学技術イニシアチブ (BISTI) コンソーシアムは、「生物学、医学、行動学、健康に関するデータの取得、蓄積、体系化、データベース化 (archive)、解析及び可視化を含めた展開のためのコンピュータツール及びアプローチの研究、開発または応用」と定義している。また、東京大学の高木利久博士は、「調べるべき、あるいは、実験で確かめるべき膨大な探索空間 (例えば、遺伝子やタンパク質の数、あるいは、それらの相互作用の組合せ、など) を狭めてくれる情報技術およびそのための基礎理論」と定義している。

ーク等にいかなる影響があるか等、各種予測を行うことが可能になりつつある。これらの作業はバイオインフォマティクスに属するが、かかる作業をバイオインフォマティシャンが担うとしたら、バイオインフォマティシャンは技術者というより研究者である。

実際の研究現場では、特定の分野に特化して定型的な作業を行う技術者としてのバイオインフォマティシャンも必要だと考えられるが、医学や生物学等他の分野の基礎を十分に身につけ、臨床試験の指導も行えるような、研究者の上に立つ存在としてのバイオインフォマティシャンも求められている。むしろ、今後の生命科学の進展に伴い、後者の役割は増大するものと考えられ、それを目標としてコースを設けている大学もあるⁱ。

また情報系分野からの参入も多くⁱⁱ、IT技術の利用先としてバイオ分野に活路を見出そうとしていることが伺える。

このように、バイオインフォマティシャンには様々な範疇の人材があると考えられ、その必要性は次第に認識されつつあり、大学や大学院で専門の講座は次第に増えつつある。

バイオインフォマティシャンは、6. 3. 2. 8. 1において述べたように、研究においては、たえ中核機関が設けられたとしても、個々の研究機関や研究室において、シーケンシング結果をもとに、その内容を解析していくことが必要となる。このため、バイオインフォマティシャンは各研究機関において必須となると考えられる。

ただ、現在のバイオインフォマティシャンの数は日本では全部で500-600人程度だと考えられるが、あまり増えていない(大規模ヒトゲノム解析専門家より(2014年))。

課題としては、大学の正式なポストとしては少なく、時限プロジェクトとして雇用されている者が多いことである。

バイオインフォマティクス分野は新興の分野であるため、運営費交付金の範囲で雇用されている者が少ないことが背景にあるが、なかなか改善されていない。表6-2

-
- i たとえば東海大学のクリニカルバイオメディカル情報科学マスターコースはそのような理念で運営されている(同大学情報担当者より)。
 - ii (独)産業技術総合研究所の生命情報科学技術者養成コースに参加した人々のバックグラウンドとしては生物系と情報系とほぼ拮抗しているが、どちらかというとなら情報系の方が多い(担当者より)。

3に示すように、旧科学技術振興調整費において、「新興分野人材養成」プログラムが2001年度～2009年度に実施され、その中で各種バイオインフォマティクス養成講座・プログラムが採択された。たが、プロジェクト終了後、それぞれの機関において定常的なプログラムとして継続になっているケースはそれほど多くない。

特にバイオインフォマティクス分野では専門の教授・准教授のテニュア・ポストが少なく、これは助教や講師等若手のテニュア・ポストが少ない他の生命科学系分野と

表6-23 旧科学技術振興調整費 新興分野人材養成事業により採択されたバイオインフォマティクス関連プログラムとその後

採択年度	課題名	機関名	開始年度	終了年度	現在の存続の有無
2001	生物情報科学学部教育特別ユニット	東京大学	2001	2005	○(理学部:生物情報科学科)
	産総研生命情報科学人材養成コース	(独)産業技術総合研究所	2001	2005	○(生命情報工学研究センターにおける各種育成プログラム)
	システム生物学者育成プログラム	慶応技術大学	2001	2005	×
	奈良先端大蛋白質機能予測学人材育成ユニット	奈良先端科学大学院大学	2001	2005	×
2002	ゲノム情報科学研究教育機構	京都大学	2002	2005	×
	クリニカルバイオインフォマティクス	東京大学	2002	2006	×
2003	クリニカルバイオスタティスティクスコア人材育成ユニット	久留米大学	2003	2007	○(大学院(医学研究科):バイオ統計センター)
	システム生命科学人材養成ユニット	九州大学	2003	2007	○(大学院:システム生命科学府)
2004	クリニカル・ゲノム・インフォマティクス	神戸大学	2004	2008	×
	農学生命情報科学の大学院教育研究ユニット	東京大学	2004	2008	○(大学院:アグリバイオインフォマティクス教育研究ユニット)
	遺伝カウンセリングコース	お茶の水大学	2004	2008	○(大学院(ライフサイエンス専攻):同名で存続)
2005	バイオ医療オミックス情報学人材養成プログラム	東京医科歯科大学	2005	2009	×
	クリニカルバイオメディカル情報科学マスターコース	東海大学	2005	2009	○(大学院(医学研究科):同名で存続)
	遺伝カウンセラー・コーディネータユニット	京都大学	2005	2009	○(大学院(医学研究科):遺伝カウンセラーコース)
	生命情報科学技術者養成コース	(独)産業技術総合研究所	2005	2009	○(生命情報工学研究センターにおける各種育成プログラム)
	臨床医工学・情報科学技術者再教育ユニット	大阪大学	2005	2009	○(大学院:臨床医工学融合研究教育センター)

比べた特徴になっている。理由としては、新興の分野であるため、従来の生命科学分野に携わってきた、要職にある研究者らに今ひとつその意義が理解されていない可能性もある(ゲノム医学専門家(拠点形成に関与)より(2014年)、大規模ヒトゲノム解析専門家より(2014年))。

なお、バイオインフォマティクス以外に、かかる研究を効果的・効率的に推進するために必要な人材として、日本人類遺伝学会の「ゲノムメディカルリサーチコーディネータ(GMRC)制度」、日本臨床薬理学会の「臨床研究コーディネータ(CRC)制度」等、専門家のための資格制度が作られている。今後、シーケンシングを含む大規模なプロジェクトは増えると考えられるがⁱ、それに見合った数の専門家が十分供給されるか否か懸念される。

(5) (日本の) クリニカルシーケンシングにおける人材の育成について

ⁱ 東北メディカル・メガバンク計画では、ゲノム等に関するコホート研究を行うため、住民への対応に GMRC 数百名が動員された。

クリニカルシーケンシングを実際に医療現場において行う際に必要な人材は、研究現場における人材とは異なるものになると考えられる。

各医療機関においてクリニカルシーケンシングを実施するのは機器の設置のための初期投資や、運営費や人件費等が定常的にかかるため、検査機関への委託等により実施する方が効率的であり、実際に検査機関への依頼が大部分を占めている。(6. 3. 2. 5. 2と関連。)

ただ研究の場合は、たとえシーケンシングは他の機関で行ったとしても、それにより得られたデータに基づき解析を行うのは各研究室になる。これに対し、クリニカルシーケンシングの場合は、解析まで含めて他機関で行われる可能性が大きい。ただし、それをどう解釈し、患者に伝えるかは基本的に医師の役割になる。その場合、医師には必要最低限のバイオインフォマティクスの知識、たとえば、インターネット等を通じて患者のシーケンシングデータ（又はそれを解析・加工した情報）にアクセスし、それを基に、他の診断情報等も踏まえて疾病の有無や程度を判断する能力等を身につける必要がある(ゲノム医学専門家(大規模臨床遺伝子検査室運営)より(2014年))。

この場合、従来の遺伝子検査との違いとしては、偶発的所見や遺伝子の組合せといった複雑な要因が絡み、かなり高度な知識が必要になることである。先述の臨床遺伝専門医はそうした知見を有するものと考えるが、同医師だけでは対応できず、遺伝子検査に関わる一般の医師も一定の知識が必要である。ただ、医学部においては、現段階ではそのための十分な教育は行われておらずⁱ、またそのための特別な研修も行われてはいない。

また、支援人材も従来の遺伝子検査よりもより深い知識を持つ必要があり、先述の認定遺伝カウンセラーはそれに対応したものになるが、今後のクリニカルシーケンシングの普及を考えた場合、まだその絶対数は少なく、その養成のための講座も少ないと言える。

(6) 比較分析

① 対米国×

米国では遺伝関連のカウンセリングを行う人材としての CGC の資格を既に 4,000

ⁱ 医学部では学部で集団遺伝学等を学ばない(大規模ヒトゲノム解析専門家より(2014年))。

人以上が取得している。

一方日本では認定遺伝カウンセラーの資格を有しているのは200人(2016年12月現在)にすぎない。このため、その不足がクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

② 対従来遺伝子検査×

従来の遺伝子検査では医療関係者は当該検査目的である特定の染色体異常や遺伝子の変異についてのみ知識を有していればよい。一方、クリニカルシーケンシングによる診断では偶発的所見も含め、個々の変異の意味や変異の組合せ等ゲノム全般にわたる広範な遺伝子疾患に対する知識が必要となる。なお遺伝子検査全般に関し、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー制度があるが、まだ人数が少なく、特にクリニカルシーケンシングのためにはかかる人材が必要で、これがその普及を阻害する原因になっている可能性がある。

③ 対研究×

研究の場合、疾病の原因・メカニズム解明のために各機関でバイオインフォマティクシヤンが必要であるほか、大規模な臨床研究やコホートになると臨床研究コーディネータ、ゲノム・メディカルリサーチコーディネータの充実が必要になる。だが基本的にゲノム解析を行うためにはバイオインフォマティクシヤンや研究者が最低限の役割を果たすことができると考える。

一方臨床では各機関では、外部の検査機関に委託する場合には、高度なバイオインフォマティクシヤンは特に配備する必要はない。だが一方で、医師の能力の向上や臨床遺伝専門医の充実が必要であるとともに、それを支援する認定遺伝カウンセラーの充実が必要である。これは定常的に業務を行う場合、迅速、正確に患者に対応するためには必須のものである。このため、その不足がクリニカルシーケンシングの普及を阻害する原因になっている可能性がある。

(7) 人材育成に関する方策

人材育成に対する対応策としては、いかなる方法が考えられるか。

まず医師の育成として、たとえば医師の国家試験(基礎国試)の試験範囲に追加すること(大規模臨床遺伝子検査室専門家より(2014年))や、医師の研修期間に遺伝学の関係の研修も行うこと等が考えられる。

また、資格を持った専門医としての「臨床遺伝専門医」の数を増やす必要がある（大規模ヒトゲノム解析専門家より（2014年））。

また、支援人材としての「認定遺伝カウンセラー制度」に基づく人材養成のため、薬学部、保健学科、看護学科等でこうした人材を養成するということが現実的対応として考えられる（ゲノム医学専門家（大規模臨床遺伝子検査室運営）より（2014年））。

なお、研究で必要となるバイオインフォマティクシオンを増加させるためには、今後、本分野に進もうとする者のインセンティブを高めるためにそれなりのポストを用意することが必要であろう。そのためには、たとえば強制的に本分野のテニユア・ポストの設置を義務づける等ある程度の強制力が必要かもしれない。たとえば大学病院の中にゲノム医療やゲノム解析の部門を作り、教授まで含めたキャリアパスを作ることが必要だろう。

また、臨床試験・研究のための人材として、日本人類遺伝学会の「ゲノムメディカルリサーチコーディネータ（GMRC）制度」、日本臨床薬理学会の「臨床研究コーディネータ（CRC）制度」等について、プロジェクト等の需要を満たすだけの数の養成が必要であるとともに、その安定的な雇用が確保されるための方策も必要であろう。

表6-24 人材育成 まとめ

クリニカルシーケンシング（対米×、対従×、対研×）		
<ul style="list-style-type: none"> ①臨床遺伝専門医（1,300名）、認定遺伝カウンセラー（200名）（患者への説明支援）。少ない。 広範な遺伝子疾患に対する知識を有する専門家、偶発的所見に対応する専門家が必要。 各機関のBIは不要。 医師の能力向上必要。 		
米国	従来の遺伝子検査	研究
<ul style="list-style-type: none"> CGC4,000名以上。 	<ul style="list-style-type: none"> ①と同じ。 検査目的の染色体・遺伝子異常に関する知識を有する専門家が必要。 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究コーディネータ制度、ゲノム・メディカルリサーチコーディネータ制度に基づく人材が必要だが、ゲノム解析ではBIや研究者が最低限役割を果たせる。
対応策		
<ul style="list-style-type: none"> 医師の能力向上（医学部課程での遺伝学教育充実、国試での出題範囲検討、医師研修への遺伝学追加等）。 臨床遺伝専門医の充実。 支援人材（薬学部、看護学科、保健学科等での養成による認定遺伝カウンセラー） 		

6. 3. 3 普及方策のプライオリティ付けと現行施策との比較

6. 3. 3. 1 クリニカルシーケンシングの比較分析

6. 3. 2で行った要件毎の比較に基づき、表6-25～27にそれぞれ

- ・表6-25 日本と米国のクリニカルシーケンシングの比較
- ・表6-26 (日本における) 従来の遺伝子検査とクリニカルシーケンシングの比較
- ・表6-27 (日本における) 研究でのシーケンシングとクリニカルシーケンシングの比較

について整理した。

表 6-1 クリニカルシーケンシングの各要件についての比較 (その①)					
課題		米国と日本の違い			
		米国のクリニカルシーケンシング	日本のクリニカルシーケンシング	比較	
安全性	技術面	検査試料採取は採血等でほとんど苦痛、副作用なし。がん等では当該部位の生検。		△	
ELSI	個人情報の保護	技術面	シーケンシングデータを手掛かりに公開 データから個人を特定した例あり。	現行システムでは公開データからの個人 の特定は困難。	○
		環境整備面	HIPPAがあるが保護が不完全な部分あり。 コンソーシアムでゲノム共有化・匿名化手法等検討。	個人情報保護法等で措置。	
	遺伝子差別	環境整備面	法律(GINA)により就職、保険加入等の際 の遺伝子差別禁止。	遺伝子差別自体に対する明確な法規制なし。 (日本の風土・文化との関係もあり。)	×
	偶発的所見	技術面	本来の目的外の領域が読み取られ、偶発的所見を生じる可能性あり。説明に多大な労 目的部分のみ読み取るパネル開発。		×
環境整備面	米国臨床遺伝学会(ACMG)で56の遺伝子 変異の無条件の臨床検査室から医師への 開示を勧告(その後修正)。 大統領生命倫理検討委員会報告において 研究・臨床・直販型全般におけるガイドライン 設置。	研究ではゲノム指針により患者の自律性 等が規定されており、臨床ではそれを準 用。			
有効性	正確性	技術面	シーケンシング技術の向上により精度が向上。 繰返し配列の不読等シーケンサー固有の問題あり。 公的データベース等ある程度共有化が図られている。 オミックス利用により正確な診断が期待。		△ (×)
	迅速性	技術面	技術の進展によりシーケンシング速度が急速に増加するも、解析に時間を要する。		×
	環境整備面	国内に迅速に解析結果を返却してくれる検 査機関多い。	シーケンシング・解析を海外に依頼しな ければならない場合多い。	(△)	
目的性	目的性になりうるもの	環境整備面	クリニカルシーケンシングの目的自体には差はない。		
	治療法の開発・認可	技術面	変異に対応した治療法について、認可され たものが日本より多い。	変異に対応した治療法について、未開発・ 未認可のものが多く。	×
利便性	技術面	技術面	技術開発の取入れに差異はない。		△
	外注と医師の負担	環境整備面	外注が基本になると考えられる。(迅速性は異なるがシステム同じ)。 いずれも検査結果を偶発的所見まで含め開示する必要があり、医師の負担大。		×
経済性	技術面	技術面	シーケンシング技術に起因する臨床段階でのコスト低減化にはあまり差がない。		△
	保険適用	環境整備面	公的保険はないが認可されたシーケン サーMiseqDxやユニバーサルキットは民間 保険償還対象となる可能性大。	これまで保険適用はなかったが、最近がん 関連遺伝子パネル検査システムが厚労省 の「先駆け審査指定制度」に基づき審査 中。	×
	遺伝子特許	環境整備面	米国ではMyriad判決により遺伝子特許の 検査での利用が無効とされた。	遺伝子特許は有効(適用対象)。	—
検査制度・基準	標準化	環境整備面	米国ではクリニカルシーケンシングはIVDに はなっていないがCLIAやLDTによりクリ ニカルシーケンシング診断の実施可能。 シーケンサーMiseqDxやユニバーサルキ ットはFDA認可。 FDAとNISTは全ゲノムDNAの各部位の解 釈を提示。	クリニカルシーケンシングについて明確な 審査基準なし(がん関連遺伝子パネル検 査システムが審査中)。 次世代シーケンサーは未認可。	×
施設等整備	拠点整備	環境整備面	5機関にHiseqX Ten設置。 (参考)中国BGIはシーケンサー200台保 有。	BGIや米国並みの大規模解読施設は存在 せず。 試料の海外への送付による迅速性・セキュ リティ面での問題あり。	×
	データの管理・利用	環境整備面	「精密医療イニシアチブ」自国民のシーケン シングデータと健康・医療データを組み合 わせたバイオバンクで総合的に管理、研究 にも利用していく試み開始。 NIHはゲノムデータの公開・共用義務付 け。	カルテの電子化・共有化も進んでいない。 JGAへのゲノムデータの登録少ない。	×
人材育成	環境整備面	CGC4,000名以上。	認定遺伝カウンセラーは200人と少ない。	×	

表6-2 クリニカルシーケンシングの各要件についての比較（その②）

課題		従来の遺伝子検査とクリニカルシーケンシングとの違い			
		従来の遺伝子検査	クリニカルシーケンシング	比較	
ELSI	安全性	技術面	検査試料採取は採血等でほとんど苦痛、副作用なし。がん等では当該部位の生検。	△	
	個人情報の保護	技術面	目的の遺伝子・変異に特化しており、漏えい時の被害はシーケンシングに比べ小。	×	
		環境整備面	個人情報保護法、個人情報保護委員会等のガイダンス、ゲノム指針（準用）等で措置。		
	遺伝子差別	技術面	特定の染色体や遺伝子異常に特化して行われることから、限定的ではあるが疾病等との関係がある程度明確であり、差別につながる可能性大。	疾病に関連する遺伝子や変異等が多く見つかる可能性があり、またそれらの組合せが疾病や形質の原因である場合もあり、相関性が低くても不合理な差別につながる可能性あり。	×
		環境整備面	遺伝子差別自体に対する明確な法規制なし。		
	偶発的所見	技術面	最初から対象を絞って検査を行うため、基本的に偶発的所見は生じず。	本来の目的外の領域が読み取られ、偶発的所見を生じる可能性あり。説明に多大な労力を要する。 目的部分のみ読み取るパネル開発。	×
環境整備面		研究ではゲノム指針により患者の自律性等が規定されており、臨床ではそれを準用。			
有効性	正確性	技術面	検出対象の染色体・遺伝子異常は限定的だが目的が特化され意味づけできるものに特化。 既存の遺伝子検査と同程度以上に正確。シーケンシングにより多くの遺伝子変異が見つかるが、意味を説明できないものが多い。 シーケンシング技術の向上により精度が向上。 繰返し配列の不読等シーケンサー固有の問題あり。	× (△)	
	迅速性	技術面	シーケンサーに比較し短時間に解析可能。（ただしそれほど迅速化は進展しておらず。） 技術の発達によりシーケンシング速度が急激に増加しているが、解析に時間を要する。	×	
目的性	目的性になりうるもの	技術面	特定の遺伝疾患を持つリスクが高い場合は利用度大。 多くの疾患や多くの変異の原因特定の可能性。（既存の遺伝子検査もカバー。）	○	
		技術面	1分子1細胞検査等の手法開発により新規の目的が付与される可能性。		
	治療法の開発・認可	技術面	変異に対応した治療法が未開発・未認可のものも多い。		
利便性	技術面	技術面	従来からシーケンサーに比較し手軽に解析実施。 ユーザーフレンドリーな小型機器の開発・実用化が進展。	△	
	外注と医師の負担	環境整備面	検査機関への委託が基本。 （まだ実績ないが）検査機関への委託が基本と考えられる。	×	
		環境整備面	目的の変異のみの開示でよいため医師の負担少ない。 偶発的所見まで含め開示する必要があり、医師の負担大きい。		
経済性	コスト低減化に関する技術開発	技術面	従来からシーケンサーに比較し安価で解析実施。（ただしそれほどコスト低減化は進展していない。） 技術の発達によりシーケンシングコストが急激に低下しているが、解析にコストを要する。	×	
	保険適用	環境整備面	多くの遺伝子検査が保険適用になっている。 これまで保険適用はなかったが、最近が関連遺伝子パネル検査システムが審査中。	×	
	遺伝子特許	環境整備面	遺伝子特許を検査利用する場合特許使用料を支払う必要あり。（特許に抵触するものは実施しないという選択肢あり。） 必然的に特許部分まで含め読み取られる。（個々の遺伝子・変異の意味づけまで行った場合は特許に抵触。）	—	
検査制度・基準	標準化	環境整備面	遺伝子検査一般に関し、OECD指針のほかISO/TC212で検討。（日本ではJCCLSでOECD指針の日本版策定のほか、JMACがマイクロアレイに関し標準化。） クリニカルシーケンシングに特化した国際標準化の動きなし。（データ解析ではGATK解析プログラム群、変異の表記方法としてはVCFが実質標準化されつつある。）	×	
施設等整備	拠点整備	環境整備面	通常、医療機関からの依頼により検査機関が実施のほか大規模医療機関では独自実施。民間競争が中心で拠点化の必要性薄い。 医療機関が独自に実施するのは困難で（今後の技術進展にも着目）検査機関が想定されるが対応に不十分な面あり、拠点化の必要性も想定。	×	
	データの管理・利用	環境整備面	特定の遺伝子・変異に特化したデータであれば、各機関で保管可能。 従来の遺伝子検査に比べ大量のデータを生じるため保管や取扱いに一層の配慮が必要。	×	
人材育成		環境整備面	検査目的の染色体・遺伝子異常に関する知識を有する専門家が必要。 広範な遺伝子疾患に対する知識を有する専門家、偶発的所見に対応する専門家が必要。 臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー制度があるが、人数少ない。	×	

表6-3 クリニカルシーケンシングの各要件についての比較（その③）

課題		研究と臨床との違い			
		研究でのシーケンシング	クリニカルシーケンシング	比較	
安全性	技術面	検査試料採取は採血等でほとんど苦痛、副作用なし。がん等では当該部位の生検。		△	
ELSI	個人情報の保護	技術面	通常匿名化しているため漏えいした際のリスク小。	患者情報と突き合わせるため漏えいした際のリスク大。	×
		環境整備面	ゲノム指針によりゲノム提供者の個人情報保護を保護。	ゲノム指針は準用。個人情報保護委員会等のガイダンスで措置。	
	個人情報保護法で措置。				
	遺伝子差別	環境整備面	参加者への開示は基本的に義務づけられていない。	医師のカルテに書き込まれることにより、患者への依頼により保険等での差別につながる可能性あり。	×
		環境整備面	ゲノム指針に規定なし。	関連10学会の指針に就学・雇用・保険加入等での差別への配慮規定あり。	
	偶発的所見	技術面	本来の目的外の領域が読み取られ、偶発的所見を生じる可能性あり。		×
環境整備面		偶発的所見等を含め参加者への開示は基本的に義務づけられていない。（だが近年、その取扱いについての検討も実施。）	目的部分のみ読み取るパネル開発。 臨床検査室への報告、医師から患者への開示において義務が発生する可能性あり。		
有効性	正確性	技術面	ゲノム指針により患者の自律性等が規定。	研究の規定を準用。	
		技術面	シーケンシング技術の向上により精度が向上。 繰返し配列の不読等シーケンサー固有の問題あり。		
目的性	目的性になりうるもの	環境整備面	研究現場において各種目的で用いることが可能で利用価値大。	全ての遺伝子・変異を一度に検査するため健康診断、がん原因検査、直接検査が侵襲的・高価な場合等。	△
	治療法の開発・認可	技術面	治療法開発自体が目的という面あり。	変異に対応した治療法が未開発・未認可のものも多い。	
利便性	外注と医師の負担	技術面	ユーザーフレンドリーな卓上型機器の開発・実用化が進展。		△
		環境整備面	多少不便でも自分の研究室で行った方が小回り効く。	大規模医療機関を除き外注が想定。	×
経済性	技術面	技術面	研究現場ではコスト低減化の必要性・切迫性は臨床ほどなく、既に各種目的で利用。シーケンシングコストの低下等によりさらに利用増加。	臨床ではコストは大きなプライオリティ。WGSなら人件費や消耗品を含めて10万円以下（HiSeqX Tenでは達成）、WESなら4万円以下（保険対象）が1つの目安か。	
		環境整備面	保険適用はないが研究費による支援あり。	これまで保険適用はなかったが、最近がん関連遺伝子パネル検査システムが厚労省の「先駆け審査指定制度」に基づき審査中。	×
	環境整備面	原則として特許の適用対象外。	臨床検査で用いられた場合は特許は有効（遺伝子・変異の意味づけを行った場合）。	—	
検査制度・基準	標準化	環境整備面	それぞれの研究機関独自の方法を用いても研究だということである程度容認される。	検査機関が行う場合、統一的基準の下で行われないと安全性、有効性、目的性等に支障をきたす。	×
施設等整備	拠点整備	環境整備面	新規シーケンシング技術の性能確認やバイオインフォマティクスの育成等での拠点の必要性はそれなりにある。（なお解析自体は各研究機関で研究者とバイオインフォマティクスの連携により実施する必要。）	個人情報保護・迅速診断の際、情報管理、人材育成等のための拠点の必要性高い。（なお解析まで含め拠点や検査機関で実施させた方が効率的。）	×
		環境整備面	各機関での保管（義務ではない）。	個々の患者の全ゲノム情報等をカルテのごとく保存する義務が生じる可能性あり。	×
人材育成	環境整備面	環境整備面	臨床研究コーディネータ制度、ゲノム・メディカルリサーチコーディネータ制度に基づく人材必要だが、ゲノム解析ではBIや研究者が最低限役割を果たせる。	各機関でのBI不要。 医師の能力向上必要。 患者への説明支援を行う人材必要。 臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー制度があるが、人数少ない。	×

6. 3. 3. 2 クリニカルシーケンシングの普及方策のプライオリティ付けの試行

6. 3. 2を踏まえ、今後、クリニカルシーケンシングの普及促進のために必要な方策案のプライオリティ付けを試行する。各方策については、6. 3. 2の要件毎の方策中で提示したもののうち、全体を一括できるものや代表的なものを取り上げ、また複数の要件に重複して見られる方策については重点が置かれる要件の方に掲載した。

各方策のプライオリティを判断する方法としては、6. 2③で述べた方法に沿って、以下のように定めた。

(第一段階)

対米国及び対従来遺伝子検査で×の付されたものはそれぞれ2点、対研究で×を付されたものは1点として合計を出す。

(第二段階)

評価項目のうち、臨床検査の普及要件で重要度が高い可能性があるるとみなされた有効性(のうちの正確性)、目的性、経済性(のうちの保険適用)、検査制度・基準に、クリニカルシーケンシングで必要性が高い可能性があるるとみなされた利便性(のうちの技術面)、拠点整備及びその他の活動(ここでは適用なし)については、それぞれ1点ずつ加点する。

(第三段階)

シーケンサーの高度化(精度、スピード、コスト、小型化)については米国等が既に民間企業を中心に進展しており、今から行政主導で開発する意義は少なく、1点減点することとする。(ただし全く別の目的でのシーケンサー開発はそのままとする。)

(第四段階)

合計点から、S : 6点 A : 5~4点 優先度B : 3~2点 C : 1~0点
として優先度をランク付けする。

① **安全性** (米国△、従来△、研究△) → (0+0+0) +0-0=0→C

・痛みの少ない検査針の開発、少量の血液や細胞でのシーケンシングの開発等。

② **ELSI**

(**個人情報の保護**) (米国○、従来×、研究×) → (0+2+1) +0-0=3→B

・(現行の日本のシステムでは公開データからの個人特定は困難と考えられるものの) 個人データ保護のため、漏洩やハッキングへの対応技術開発。

(遺伝子差別) (米国×、従来×、研究×) → $(2+2+1) + 0 - 0 = 5 \rightarrow A$

- ・クリニカルシーケンシングによる差別を防止するため、日本の文化や実態にも配慮しつつ、実質的に差別が起これぬことを担保できるような制度。(変異をもつ者による逆選択防止のための公的社会保険やハイリスク保険プール等も含め検討。)

(偶発的所見) (米国×、従来×、研究×) → $(2+2+1) + 0 - 0 = 5 \rightarrow A$

- ・クリニカルシーケンシングにより生じる偶発的所見等に対応するため、検査すべき遺伝子・変異や患者への対応について記したガイドラインの制定。(ただし偶発的所見の候補となる遺伝子・変異については別途まとめて検査するという方法あり。(利便性で))
- ・目的とする部分のみに特化し、偶発的所見は生じないパネルの開発(既に開発済みなものあり。)

③ 有効性

(正確性) (米国△(日本の意向の主導的反映はやや×)、従来×(△従来法と同目的利用)、研究×)

- ・シーケンサーの正確性の向上。→ $(0+2+1) + 1 - 1 = 3 \rightarrow B$
- ・(臨床診断の前提となる、各種オミックスの連関による疾病の原因・メカニズムの解明のための国際的なプロジェクトでの連携等も必要であり、) 各種オミックス国際プロジェクトに対しする統一的な参画・支援(とそこ中での日本の意向の主導的な反映)。→ $(1+2+1) + 1 - 0 = 5 \rightarrow A$ (対米国は1点とした。)

(迅速性) (米国×(シーケンシング技術開発に係るものは△)、従来×、研究×)

- ・シーケンサーの迅速性の向上。→ $(0+2+1) + 0 - 1 = 2 \rightarrow B$
- ・迅速にシーケンシング結果の判定・解析を行うためのソフトウェア整備。
→ $(0+2+1) + 0 - 0 = 3 \rightarrow B$
- ・日本国内でのシーケンシング外注機関の整備。
→ $(2+2+1) + 0 - 0 = 5 \rightarrow A$

④ 目的性

(技術面) (米国×、従来○、研究△) → $(2+0+0) + 1 - 0 = 3 \rightarrow B$

- ・今後の市場も見据えた日本独自のシーケンシング技術開発、シーケンシング後の解析に役立つソフトウェア開発。
- ・変異に対応した治療法・予防法の開発。

(環境整備面) (米国×、従来○、研究△) → (2+0+0) +1-0=3→B

- ・変異に対応した治療法・予防法の認可の加速。

⑤ 利便性

(技術面) (米国△、従来△、研究△)

- ・シーケンサーのユーザーフレンドリー・小型化の向上

→ (0+0+0) +1-1=0→C

(外注・医師の負担) (米国×、従来×、研究×) → (2+2+1) +0-0=5→A

- ・(なし。)

⑥ 経済性

(技術面) (米国△、従来×、研究×) → (0+2+1) +0-1=2→B

- ・より低コストのシーケンシング機器・技術の開発。(ただし既に民間企業でスピード面・コスト面で厳しい競争が行われ、日本が今から同じ土俵で開発に参画しても追従は困難。)

(保険適用等) (米国×、従来×、研究×) → (2+2+1) +1-0=6→S

- ・クリニカルシーケンシングやシーケンサーを保険償還の対象とし、経済性・信頼性等を高める。

(遺伝子特許) (米国一、従来一、研究一) →評価対象から除外した。

⑦ 検査制度・基準 (米国×、従来×、研究×) → (2+2+1) +1-0=6→S

- ・日本人特有のデータ・セット作製
- ・データの信頼性を増すため、国際的な標準化(試料調整、シーケンシング、解析、保管等の各段階)の動きへの積極的な参加等、実質標準における世界の動きのキャッチアップ。

⑧ 施設等整備

(拠点整備) (米国×、従来×、研究×) → (2+2+1) +1-0=6→S

- ・クリニカルシーケンシングのための拠点として、シーケンシング(個人情報保護、迅速性)、技術指導・助言、データの管理・利用、人材育成(認定遺伝カウンセラー等)等のための拠点整備。

日本国内で検査を行う検査機関の創設。

(データの管理・利用) (米国×、従来×、研究×) → (2+2+1) +0-0=5→A

- ・(各機関でのデータ保管には限界があるため) 公的なクラウドシステムの構築。

- ・データの共有・利用化推進。

⑨ 人材育成（米国×、従来×、研究×）→（2+2+1）+0-0=5→A

- ・医師の能力向上（医学部課程での遺伝学教育の充実、国試での出題範囲としての検討、医師の研修に遺伝学追加）や臨床遺伝専門医の充実、さらに支援人材（薬学部、看護学科、保健学科等での養成による認定遺伝カウンセラー）の充実。

この結果を整理して表6-28に示す。

要件	方策	米国	従来	研究	粗点	加点	減点	合計点	優先度	
安全性	技術面	△	△	△	0	0	0	0	C	
	個人情報の保護	技術面	△	△	△	3	0	0	3	B
	遺伝子差別	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A
偶発的所見	技術面	△	△	△	5	0	0	5	A	
	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A	
	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A	
有効性	正確性	技術面	△	△	△	3	1	-1	3	B
	環境整備面	△	△	△	4	1	0	5	A	
	迅速性	技術面	△	△	△	3	0	-1	2	B
	環境整備面	△	△	△	3	0	0	3	B	
目的性	技術面	△	△	△	5	0	0	5	A	
	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A	
	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A	
利便性	技術面	△	△	△	0	1	-1	0	C	
	環境整備面	△	△	△	0	1	-1	0	C	
経済性	技術面	△	△	△	5	0	0	5	A	
	環境整備面	△	△	△	3	0	-1	2	B	
	環境整備面	△	△	△	5	1	0	6	S	
検査制度・基準	環境整備面	△	△	△	5	1	0	6	S	
	環境整備面	△	△	△	5	1	0	6	S	
	環境整備面	△	△	△	5	1	0	6	S	
施設等整備	視点整備	△	△	△	5	1	0	6	S	
	データの管理・利用	△	△	△	5	0	0	5	A	
人材育成	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A	
	環境整備面	△	△	△	5	0	0	5	A	

これを見ると、優先度が最高のSに位置付けられたのは3つ、すなわち経済性のうちの保険適用等（クリニカルシーケンシングの保険適用推進）、検査制度・基準（国際的な標準化参画・CLIAやLDTに相当する制度検討、日本人特有のデータセット作製）及び施設等整備のうちの拠点整備（シーケンシング試行・実施、データ管理、人材育成等のための拠点整備）だった。

また、遺伝子差別、偶発的所見といった、制度面での対策が中心となる評価項目の優先順位が高くなっている。また、施設等整備（データの管理・利用）や人材育成といった、環境面での整備に関する評価項目の優先度が高くなっている。一方、技術面の対策は一部のものを除き一般に優先度は高くなかった。

6. 3. 3. 3 政府の報告書との比較

(1) 政策との具体的比較

①「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」との比較

同協議会の中間とりまとめでは、

- ・医療に用いることのできる信頼性と質の確保された試料・情報の獲得・管理
- ・国民及び社会の理解と協力
- ・研究の推進（知見の蓄積・活用に向けた取組）及び臨床現場・研究・産業界の協働・連携
- ・人材育成及び医療従事者への教育強化

の4項目のそれぞれについて、ゲノム医療実現のための取組みが挙げられている。

比較をすると表6-29のようになるが、必要な取組がかなり網羅的に示されていることが分かる。

同とりまとめに挙げられている取組みのうち、本研究での普及要件になっていないものとして、以下のものがある。

- ⑪関連指針との整理（「倫理的、法的、社会的課題への対応及びルールの整備」のうち）
- ⑫研究対象者の研究参画等の推進（「戦略的広報」のうち）
- ⑮疾患予防に向け、ゲノム情報等を用いた発症予測法等の確立（「ゲノム医療実現に向けて推進すべき対象疾患等の設定と知見の蓄積」のうち）
- ⑳関連する取組との有機的連携（「研究基盤の整備—オールジャパン体制の構築と、関連する取組みとの有機的連携—」のうち）
- ㉑正確な臨床、健診情報が付加され、かつ品質の確保された生体試料を供用できる体制整備（「研究基盤の整備—オールジャパン体制の構築と、関連する取組みとの有機的連携—」のうち）

これらのうち、⑫、⑮、㉑については、クリニカルシーケンシングの後に、それに応じたゲノム医療を行うため、臨床試験や治験も含めた治療推進のための方策であり、今回の研究で求めたクリニカルシーケンシングの普及方策と合致しないのは当然であるが、広い意味ではこれらを「目的性」に含めることも可能かもしれない。

また⑪、⑳については、制度の中での整合性を図るためのものであり、細かい行政上の方策である。

表6-29 ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめで求められている取組みと本研究での普及要件等の比較

「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」(平成27年7月)で求められている取組み	本研究で対応する普及要件等
1.医療に用いることのできる信頼性と質の確保された試料・情報の獲得・管理	
(1)医療に用いる各オミックス検査の国内における品質・制度の確保	
①国内における品質・精度管理の基準設定(GLIA、CAP、ISO等)等の必要性に関する検討及びLDTに関する検討	検査制度・基準
(2)ゲノム情報等を用いた医療の実用化に向けた体制等の構築	
②ゲノム医療に係る高い専門性を有する機関の整備(求められる機能、整備方法を検討)	施設等の整備(拠点整備)
③医療従事者(開業医、一般臨床医を含む)に対する教育、啓発	人材育成
④各種オミックス検査の実施機関(医療機関又は衛生検査所等)の確保	施設等の整備(拠点整備)
⑤各種オミックス情報の臨床的な解釈(系統だったアノテーション)	有効性(正確性)
⑥遺伝カウンセリング体制の整備、偶発的所見等への対応に関する指針	人材育成、ELSI(偶発的所見)
⑦ゲノム情報等の付随した患者の正確な臨床・健診情報の包括的な管理・利用に関するインフラ整備	施設等の整備(データの管理・利用)
⑧保険収載の検査項目数の充実及び保険診療なのか、先進医療なのか	経済性(保険適用等)
2.国民及び社会の理解と協力	
(1)倫理的、法的、社会的課題への対応及びルール整備	
⑨医学研究や医療における遺伝情報の利活用する上での保護に関するルール作り	ELSI(個人情報の保護)
⑩提供者の保護に留意しつつ、プロジェクト間、産業利用等も考慮したインフォームドコンセントに関するルール作り	ELSI(偶発的所見)
⑪関連指針との整理	×
(2)戦略的広報	
⑫研究対象者の研究参画等の促進	×
3.研究の推進(知見の蓄積・活用に向けた取組)及び臨床現場・研究・産業界の協働・連携	
(1)ゲノム医療実現に向けて推進すべき対象疾患等の設定と知見の蓄積	
⑭ゲノム医療実現に向けた段階的な推進すべき対象疾患等の設定と知見の蓄積	目的性(治療法の開発・認可)
⑮疾患予防に向け、ゲノム情報等を用いた発症予測法等の確立	×
⑯各種オミックス情報の臨床的な解釈に資するエビデンスの蓄積	有効性(正確性)
(2)ゲノム情報等の付随した患者の正確な臨床・健診情報の包括的な管理・利用	
⑰必要な臨床情報の同定、標準化されたデータの収集・利用	施設等の整備(データの管理・利用)
⑱必要なコンピューターリソースの整備	施設・設備の整備(データの管理・利用)
(3)正確な臨床・健診情報が付加されたゲノム情報等のプロジェクト間でのデータシェアリング	
⑲正確で効率的な医療情報の突合に必要な仕組み(医療等分野の番号等)の導入及び公的資料(レセプト、健診情報、介護保険等)の活用についての検討	施設等の整備(データの管理・利用)
⑳研究における国際的なゲノム情報等のデータシェアリングに関する検討	有効性(正確性)
(4)研究基盤の整備-オールジャパン体制の構築と、関連する取組みとの有機的連携-	
㉑正確な臨床・健診情報が付加され、かつ品質の確保された生体試料を供用できる体制整備	施設等の整備(データの管理・利用)
㉒生体試料の品質(採血、処理、感染症検査、保存等)の標準化(患者疾患部位の生体試料を健常部位の生体試料と比較する必要もあることに注意)	検査制度・基準
㉓3大バイオバンクを研究基盤・連携のハブとして再構築:貯めるだけでなく、活用されるバンク	施設等の整備(データの管理・利用)
㉔基礎研究の成果をゲノム医療に橋渡しする拠点の整備	施設等の整備(拠点整備)
㉕関連する取組との有機的連携	×
㉖提供者の保護に留意しつつ、プロジェクト間、産業利用等も考慮したルール作り	ELSI(個人情報の保護)
㉗正確な臨床・健診情報が付加され、かつ品質の確保された生体試料を供用できる体制整備	×
4.人材育成及び医療従事者への教育強化	
(1)人材育成	
28基礎研究段階、データ取得段階から医療までの各ステップ及び各プロジェクトにおける多岐にわたる専門人材の育成・確保のための新しいキャリアパスの創設等推進	人材育成
29医療従事者(開業医、一般臨床医含む)に対する教育、啓発	人材育成

したがって、同報告に関しては、⑪、㉕のような現実的行政政策絡みのものを除き、本研究の中で指摘されている普及要件でほぼ満たされているものと考えることができると。

一方、同報告では、本研究で示されているクリニカルシーケンシングの普及要件のうち、安全性、ELSI(うち遺伝子差別)、有効性(うち迅速性)、目的性(目的性になりうるもの、治療法の開発・認可)、利便性(技術面・外注と医師の負担)、経済性(うち技術面、遺伝子特許)に関連する方策については挙げられていない。

特に、本研究においては、施策面では遺伝子差別について高いプライオリティを挙げているにも関わらず、網羅的措置を示しているはずの同報告で取り上げられていないことについては、その理由について分析すべき余地があると考えられる。また遺伝子特許については将来評価が行えた場合には比較・分析を行うこととする。

②「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」との比較

同懇談会の報告書では

- ・がんゲノム医療を提供する医療機関
- ・がんゲノム医療情報の集約・管理・利活用推進機関
- ・質の確保された効率的なゲノム検査実施体制
- ・がんゲノム知識データベース構築
- ・知見情報の集約と医師主導知見等の支援
- ・革新的診断法・治療法等を創出する仕組み

の6項目のそれぞれについて、がんゲノム医療推進のための取組みが挙げられている。

比較をすると表6-30のようになるが、必要な取組みのうち、特に体制面についての取組を中心に示されていることが分かる。

同報告書に挙げられている取組のうち、本研究での普及要件になっていないものとして、以下のものがある。

- a. スーパーコンピュータ等の情報解析基盤
- b. 人工知能等の有効性・安全性について評価
- c. 文献情報の入力やがんゲノム情報の入力における自然言語処理等の人工知能(AI)の応用
- d. がんゲノム知識データベース(CKBD)の民営化とその認定
- e. 異なるがん種における共通変異に対する適応拡大のための治験実施
- f. 研究者等に対し医師主導知見の試験デザイン設計支援体制整備
- g. 患者や患者団体に対する知見参加への働きかけ
- h. 人工知能の個人ゲノム解析・治療選択肢提示等への利用
- i. 人工知能の原因遺伝子・創薬ターゲット等発見への利用
- j. 免疫療法の研究開発・利用
- k. リキッドバイオプシーの開発・利用

これらのうち、e. f. g. j. k. については、クリニカルシーケンシングの後に、それに応じたゲノム医療を行うため、臨床試験や治験も含めた治療推進のための方策である。広い意味では「目的性」に含めることも可能かもしれない。

表6-30 がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書で求められている取組みと本研究での普及要件等の比較

「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」(平成29年6月)で求められている取組	本研究で対応する普及要件等
がんゲノム医療に新たに必要となる機能や役割	
(1)がんゲノム医療を提供する医療機関	
・がんゲノム医療中核拠点病院の整備	施設等の整備(拠点整備)
・遺伝子カウンセリング等の体制整備	人材育成
・次世代シーケンサーの配置への適切な設備投資	施設等の整備(拠点整備)
(2)がんゲノム医療情報の集約・管理・利活用推進機関	
・「がんゲノム情報レポジトリ」の構築	施設等の整備(データの管理・利用)
・「がんゲノム情報管理センター」の設置	施設等の整備(拠点整備、データの管理・利用)
・高度なセキュリティ確保	ELSI(個人情報の保護)
・スーパーコンピューター等の情報解析基盤	×
・クラウド等をもつ民間事業者との委託契約	施設等の整備(データの管理・利用)
(3)質の確保された効率的なゲノム検査実施体制	
・遺伝子パネル検査について保険診療として実施	経済性(保険適用等)
・全エクソーム解析や全ゲノム解析等を先進医療に位置付ける	経済性(保険適用等)
・人工知能等の有効性・安全性について評価	×
・遺伝子パネル検査、全エクソーム解析、全ゲノム解析等の法令に基づく厳密な管理	検査制度・基準
・次世代シーケンサー等の検査機器についての適切な設備投資	施設等の整備(拠点整備)
・臨床検査技師やバイオインフォマティシャン等の人材の効率的配置	人材育成
・データ流出等ないよう適切な管理	ELSI(個人情報の保護)
(4)がんゲノム知識データベースの構築	
・日本人集団でのデータに基づく質の高いCKDBの構築	施設等の整備(データの管理・利用)
・文献情報の入力やがんゲノム情報への入力における自然言語処理等の人工知能(AI)の応用	×
・CKDBの民営化とその認定	×
(5)知見情報の集約と医師主導知見等の支援	
・治験・臨床試験情報の一元的な公開	施設等の整備(データの管理・利用)
・異なるがん種における共通変異に対する適応拡大のための治験実施	×
・研究者等に対し医師主導知見の試験デザイン設計支援体制整備	×
・患者や患者団体に対する知見参加への働きかけ	×
(6)革新的診断法・治療法等を創出する仕組み	
・情報センターへの各種機能の付与	施設等の整備(拠点整備、データの管理・利用)
・研究機関と中核病院との共同研究が活発化される具体的な仕組みを構築	施設等の整備(拠点整備)
・人工知能の個人ゲノム解析・治療選択肢提示等への利用	×
・人工知能の原因遺伝子・創薬ターゲット等発見への利用	×
・がんゲノム情報管理センターを中心に関係機関と連携	施設等の整備(拠点整備、データの管理・利用)
・免疫療法の研究開発・利用	×
・リキッドバイオプシーの開発・利用	×

そして、これ以外の a. b. c. d. h. i. については、全て、スーパーコンピュータや AI 等を用いた知的データベースの構築・利用になっている。これらは本研究での普及要因としては、広い意味で「正確性」又は「データの管理・利用」に分類されるものであるが、本研究でのこれら普及要因に関する検討の中では「スーパーコンピュータ」、「AI」、「知的データベース」といった用語は出てこない。

これは、本研究に利用した文献や専門家の意見が、今から数年前に入手されたものであったことが一つの原因として推測される。すなわち、当時はまだクリニカルシーケンシングの普及に関し AI や知的ベース等が有力な手法として認識されていなかったということが考えられる。

一方、同報告では、本研究で示されているクリニカルシーケンシングの普及要件の

うち、安全性、ELSI（うち遺伝子差別）、有効性（正確性、迅速性）、目的性（目的性になりうるもの、治療法の開発・認可）、利便性（技術面、外注と医師の負担）、経済性（うち技術面、遺伝子特許）については挙げられていない。これらが網羅的措置を示しているはずの同報告で取り上げられていないことについては、その理由について分析すべき余地があると考ええる。

なお、同報告の究極的な目的として、「がんゲノム医療推進コンソーシアム」の体制を作っていくことが挙げられる。これは本研究で示した普及要件としてもなく、また素材として利用した論文や記事にもなかったものである。（BGI 等の大規模シーケンシング施設の整備について議論したものはあるが。）これは行政施策として、個々の課題を整理・統合した上で、研究と実用、大学と企業と国民との関係を考慮しつつ、最も効率的・効果的な施策を行うための絵を描くという意味合いがあろうか考える。

6. 4 考 察

(1) 普及方策のプライオリティ付けからの考察

各普及方策のプライオリティ付けとして、優先度が最高のSに位置付けられた、保険適用等（クリニカルシーケンシングの保険適用推進）、検査制度・基準（国際的な標準化参画・CLIA や LDT に相当する制度検討、日本人特有のデータセット作製）及び拠点整備（シーケンシング試行・実施、データ管理、人材育成等のための拠点整備）は、専門家から推進の必要性について意見が多く出されていたものであり、それをある程度科学的に裏付けたこととなる。

また、施設等整備（データの管理・利用）や人材育成といった、環境面での整備に関する評価項目の優先度が高くなっているが、これも専門家から推進の必要性が主張されていたものである。

一方、技術面の対策は一部のものを除き一般に優先度は高くない。これは、シーケンサー開発等、技術開発段階では一般に世界で激しい競争にさらされても、臨床段階になると、ある国（又は企業）で開発した技術が優れていれば、他国でも容易に使われるようになるため、特に国の主導の下に率先して開発させる必要性は薄いと考えられることがその背景にあるだろう。ただし、当該技術が日本独自の問題を克服するためのものである場合（例：日本人の多型データ標準開発等）は、優先度は高くなると考えられる。

なお、今回の試行では、1つの評価項目中に複数の対策があっても、各評価項目の評価により、それらの対策は全て同じ評価になってしまい、対策毎の効果の検討に基づく詳細な評価は行えないという問題がある。また、対策によっては複数の評価項目にまたがるものもあると考えられ、いずれに分類されるかで優先順位が変動する場合もありえると考えられる。こうした課題も踏まえつつ、今後より精緻な優先度付けが必要である。

(2) 政府報告書との比較による考察

今回の比較を通じて、実際の行政施策の報告は、本研究の普及要件や課題とかなりの部分で重複するものの、互いに含まれていないものがあることが分かった。

その理由として、行政報告書と本研究で、対象とする観点が異なっていること、行政目的用の特別な施策があることに加え、クリニカルシーケンシングはまだ普及の途

上であり、普及要件や課題として挙げたものに関しても、克服されつつあるものや、また、技術等の進展に応じ、想定されなかった課題が出現することがあることが分かった。

ただ、実際の行政施策の全体としての網羅性や体系性を評価する上で、モデルに基づいた施策とこのような比較を行うことは意義があるものと考えられる。

いずれにせよ、引き続きその動向を踏まえ、普及要因とそれぞれの課題について持続的に検証することでモデルとしての妥当性が分かるとともに、それに基づき修正を行うことでモデルとしての精緻さが増すことになるものとする。

(3) 普及方策の全体像についての整理

図6-9に、今回の分析内容を踏まえ、これらを各関係機関や関係者の役割について整理した。

各機関の役割は以下のものになる。(優先度は表3-28に従う。)

(規制当局)

各種制度の制定検討を実施。(国の主導の下、学会等の公的機関での実施もありえる。)

- ・ 遺伝子非差別制度 (遺伝子差別が起こらないような制度面の検討 (A))

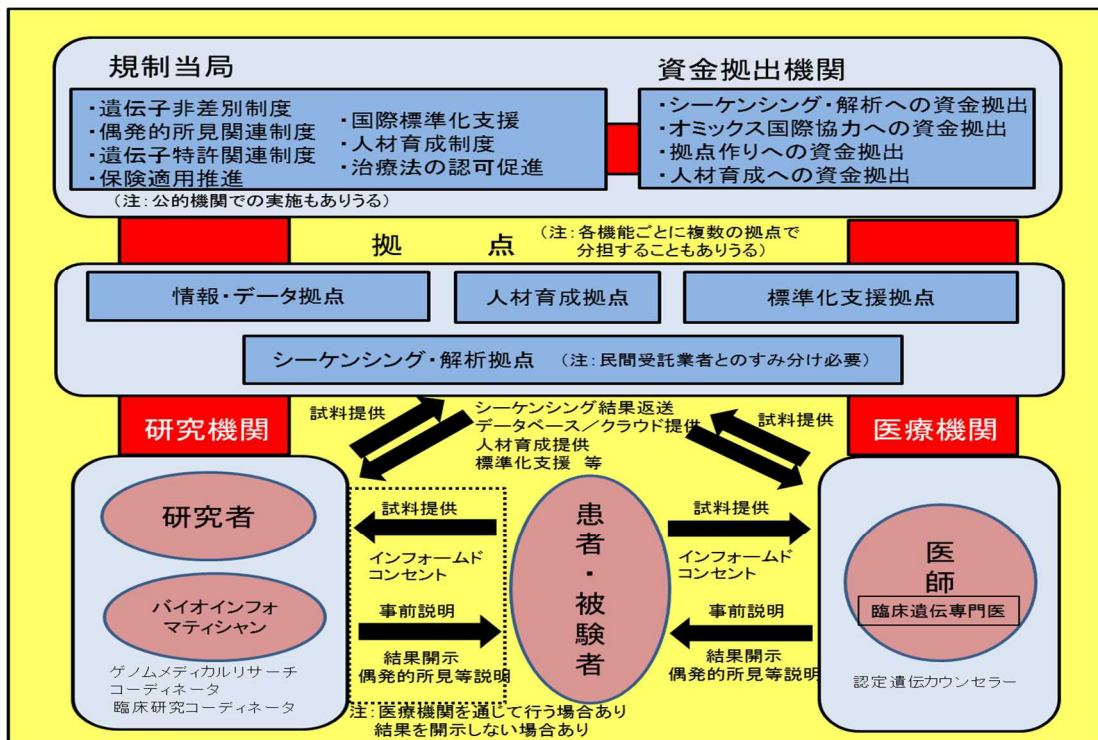


図6-9 クリニカルシーケンシングにおける各機関の役割及び関係

- ・偶発的所見関連制度（開示すべき遺伝子・変異や患者対応のガイドライン策定（A））
（→学会等での制定も考えられる。）
- ・遺伝子特許関連制度（今後検討）
- ・クリニカルシーケンシングの保険適用の推進（S）
- ・クリニカルシーケンシングの国際的標準化への参画・取入れ（CLIA、LDT 制度等検討）（S）
- ・人材育成制度（A）
- ・変異に対応した治療法の認可促進（B）

（資金拠出機関）

各種体制整備や研究開発への資金拠出を実施。

- ・シーケンシング・解析技術への資金拠出（迅速に判定・解析を行うソフトウェア開発・整備（A）、新たな目的のシーケンシング技術開発（B）、より低コストのシーケンシング技術開発（B）、シーケンシング後に役立つソフトウェア開発（B）、ユーザーフレンドリー・小型機器の開発（C））
- ・オミックス国際協力への資金拠出（A）、
- ・拠点づくりへの資金拠出（S）
- ・人材育成への資金拠出（A）

（拠点）

各種の機能を備えた拠点としての役割。（ただし1つの拠点ではなく、機能ごとに複数の拠点で分担することもありえる。）

- ・シーケンシング・解析拠点（A）（研究機関・医療機関から提供された試料についてシーケンシング・解析を行い返却。ただし研究機関からの依頼にはシーケンシング結果のみの返却（解析は研究機関で実施）が想定。なお、民間の受託業者とのすみ分け必要。）
- ・情報・データ拠点（（日本人に多い疾病を中心とした）公開データベース作製・管理、公的クラウドシステム整備、データ蓄積・管理（A））
- ・人材育成拠点（A）（→各大学等と連携。）
- ・標準等作製・支援拠点としての役割（日本人の多型データ、疾病変異関係標準セット整備（S））

（医療機関）

クリニカルシーケンシングにおいて直接患者と対応する立場。患者へのインフォームドコンセントに基づき試料採取し、拠点（又は受託業者）に送付してシーケンシング・解析実施、返送されてものを患者に開示。医師と支援人材との連携必要。

- ・ 医師（研修等による能力向上（A）、臨床遺伝専門医の充実（A））
- ・ 支援人材（認定遺伝カウンセラーの充実（A））

（研究機関）

臨床研究・試験を行う立場としては、患者へのインフォームドコンセントに基づき試料採取し（医療機関を用いる場合あり）、拠点（又は受託業者）に送付してシーケンシング実施、返送されてものを解析（患者には通常開示せず）。研究者、バイオインフォマティクス等の連携必要。

- ・ 研究者
- ・ バイオインフォマティクス（シーケンシング後の解析実施）
- ・ ゲノムリサーチコーディネータ、臨床研究コーディネータとの連携

（研究機関及び企業）

各種の研究開発実施。（A～C）

第7章 総合考察・結語

今回の研究の成果をまとめると、次のようになる。

- ・臨床検査の普及のための要件（評価項目）として、安全性、有効性、目的性、利便性、経済性の5つの視点と、技術面、環境整備面、その他の活動という3つの側面を含む普及の評価モデルを作成した。
- ・臨床検査の普及モデル検証の過程で既存の臨床検査の普及状況の分析を行ったところ、Rogersの理論に沿って時間とともに一定の範囲での採用者の拡散が見られた。
- ・クリニカルシーケンシングには、臨床検査の一般的な評価項目の他に、個人情報保護、遺伝子差別、偶発的所見からなるELSI（Ethical, Legal and Social Issues）という特殊評価項目が必要であることが明らかになった。
- ・3つの比較分析を通じ、クリニカルシーケンシングを普及するために欠如している可能性のある部分を明確化させることができた。
- ・クリニカルシーケンシングを普及していくために必要な方策を提示するとともに、その優先順位付けの試行ができた。
- ・今回の研究の結果得られた普及要件・施策を実際の政府の施策と比較することにより、それらとの整合性や過不足点を見出すことができた。
- ・研究結果全体を踏まえた上で、クリニカルシーケンシング普及のための各関係機関・関係者が果たすべき役割を提示することができた。

ただし、今回の研究については、いくつかの課題が存在する。

- ・調査時点でのデータから現状が進展していること。
- ・臨床検査の普及を判断すべき基準について、特に検体検査に関し定量性を持たせる必要性。
- ・普及要件モデルの妥当性の検証に用いる臨床検査例の必要十分性の検討の必要性。
- ・普及要件のうちその他の活動（マーケティング面等）に対する検証の必要性。
- ・比較分析（米国との比較、従来の遺伝子検査との比較、研究との比較）の各判断の手法の妥当性の検証の必要性。
- ・普及施策のプライオリティ付けを比較分析等の結果から導出したことの妥当性の検証の必要性。

本研究の成果はこうした限定の下に得られた結論であり、今後追加的な検証を要すると考える。

今回の研究の目的としては、イノベーション普及の具体化手法を探るためのモデルを構築し、それに基づき臨床検査の一般的普及要件の導出とそのクリニカルシーケンシングへの適用を試行したことである。

今後、モデル作りに反映させる文献・データ等を増やしたり、検査の種類ごとに、マーケット活動（及び対象の分割方法等）も含めて客観的な評価基準を策定したり、新たなパラメーターを導入すること等により、より精緻なモデルの構築につながるよう努めることとする。

また、クリニカルシーケンシングは今後普及が予想されており、各普及方策の効果についてもその進展に従い得られることが期待される。それを踏まえ、今後適切にモデルに反映させていきたい。

さらに、本研究で用いた方法論を、医療の他の分野、又は医療以外の分野にも適用していくことを今後、検討していきたい。

引用文献

- 1 特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会 (Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS) 遺伝子関連検査標準化専門委員会の提言
- 2 Y. Yang et al (2013), “Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders”, *New England Journal of Medicine*; 369, 1502-1511
- 3 F. S. Collins, M. A. Hamburg (2013), “First FDA Authorization for Next-Generation Sequencer” *New England Journal of Medicine*; 369, 2369-2371
- 4 日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 (2016)「医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.1」
- 5 B. M. Kuehn (2014), “Health agencies update” *JAMA*; 312, 328
- 6 日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 (2016)「医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.1」
- 7 読売新聞 (2017)「遺伝子解析 最適薬ずばり」(7月31日朝刊)
- 8 日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 (2016)「医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.1」
- 9 読売新聞 (2017)「遺伝子解析 最適薬ずばり」(7月31日朝刊)
- 10 U.S.clinical oncology next generation sequencing (NGS) market size & forecast by technology, by workflow, by end use and trend analysis from 2013 to 2024 (2016) (Internet)
(<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-clinical-oncology-next-generation-sequencing-ngs-market>)
- 11 日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 (2016)「医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.1」
- 12 一般社団法人日本衛生検査所協会遺伝子検査受託倫理審査委員会 (2016)「第8回遺伝子・染色体検査アンケート調査報告書」
- 13 国立がん研究センター東病院「SCRUM-Japan」(Internet)
(<http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/>)
- 14 公益社団法人日本産婦人科学会「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」(平成25年6月)
- 15 厚生労働省 (平成28年)「人口動態統計年報年計(概数)の概況」
- 16 読売新聞 (2017)「新型出生前検査拡大へ」(1月29日朝刊)
- 17 佐藤真輔 et al. (2016)「ゲノムシーケンシング及びエクソームシーケンシングによる臨床診断の普及促進に関する課題と対応」*社会医学研究*; 33(1), 25-34
- 18 E. M. Rogers (2007), “Diffusion of Innovation” (三藤利雄訳 (2007)「イノベーションの普及」翔泳社)
- 19 P. Sriwannawit et al. (2015), “Large-scale Bibliometric review of diffusion research” *Scientometrics*; 102, 1615-1645
- 20 E. Muller (2014), “Innovation diffusion” in eds. Russell S. Winer and Scott A. Neslin, *The history of marketing science*; 77-97
- 21 F. M. Bass (1969), “A new product growth for model consumer durables” *Management Science*; 15 (5), 215-228
- 22 G. A. Moore (2002), “Crossing the chasm” (川又政治訳 (2002)「キャズム ハイテクをレイクさせる超マーケティング理論」翔泳社)
- 23 RW. Sanson-Fisher (2004), “Diffusion of innovation theory for clinical change” *The Medical Journal of Australia*; 180, S55-6
- 24 J. W. Gartrell (1981), “Inequality within rural communities of India” *A.S.R.*; 46 (6)
- 25 野辺政雄 (1982)「イノベーション普及理論と農村開発—新しい理論の構築へ向けて—」

- ²⁶ X. Llorca et al. (2004), “Chances and marketing on-line conversation analysis for creative scenario discussion” Iligal technical report, 2004025
- ²⁷ J. N. Sheth et. al. (1973), “Theory of cross-cultural buyer behavior”, Faculty Working Paper. University of Illinois, College of Commerce and Business Administration; May, 1-24
- ²⁸ F. D. Davis (1989), “Perceived usefulness, perceived ease of use, and user acceptance of information technology” MIS Quarterly; 13 (3), 319-339
- ²⁹ A. Bhattacharjee (2001), “An empirical analysis of the antecedents of electronic commerce service continuance” Decision Support System; 32 (2), 201-214
- ³⁰ R. Johnson (1986) “The story of far: And future transformations?”, Punter, D (eds.) Introduction to contemporary cultural studies, London, LONGMAN, 277-313
- ³¹ A. R. Andreasen (1995), “Marketing social change” Changing behavior to promote health, social development, and the environment: California: Jossey-Bass; 7
- ³² National Social Marketing Center “Social marketing pocket guide”
- ³³ J. O. Prochaska et al., (1992), “In search of how people change. Applications to addictive behavior and human decision process” Am Psychol; 47, 1102-1114
- ³⁴ I. Ajzen (1991), “The theory of planned behavior” Organizational behavior and human decision process; 50, 179-211
- ³⁵ von E. Hippel (1976), “The dominant role of users in the scientific instrument innovation process” Research Policy; 5 (3), 212-239
- ³⁶ M. G. Titler et al., (2009) “Translating research into practice intervention improves management of acute pain in older hip fracture patients”, Health Services Research; 44(1), 264-287
- ³⁷ E. C. Dahlin (2014), “The sociology of innovation: Organizational, environmental, and relative perspectives” Sociology Compass; 8/6, 671-687
- ³⁸ P. Rabinow (1996), “Making of PCR – A story of biotechnology” (渡辺政隆訳 (1998) 「PCRの誕生」みすず書房)
- ³⁹ J. C. Venter (2007), “A life decoded: My genome – My life” (野中香方子訳 (2008) 「ヒトゲノムを解読した男ークレイグ・ベンター自伝」化学同人)
- ⁴⁰ E. C. Hayden (2014), “The \$1000 genome” Nature; 507, 294-295
- ⁴¹ 佐賀國一 (1993) 「医薬品マーケティング」能率協会マネジメントセンター
- ⁴² 佐賀國一 (1999) 「実践医薬品マーケティング」能率協会マネジメントセンター
- ⁴³ 佐賀國一 (1993) 「医薬品マーケティング」能率協会マネジメントセンター
- ⁴⁴ ㈱エスアールエル「臨床検査とは」 (Internet) (<http://www.srl-group.co.jp/service/>)
- ⁴⁵ ウィキペディア「臨床検査」 (Internet) (<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E8%87%A8%E5%BA%8A%E6%A4%9C%E6%9F%B> B)
- ⁴⁶ 厚生労働省「医療施設（動態）調査・病院報告」（昭和41年、44年、47年、50年、53年、56年、59年、62年、平成2年、5年、8年、11年、14年、17年、20年、23年、26年）
- ⁴⁷ E. M. Rogers (2007), “Diffusion of Innovation” (三藤利雄訳 (2007) 「イノベーションの普及」翔泳社)
- ⁴⁸ 佐賀國一 (1993) 「医薬品マーケティング」能率協会マネジメントセンター
- ⁴⁹ 宮井潔 (2010) 「わが国における臨床検査医学の歩みと展望」生物試料分析; 33 (2), 93-102
- ⁵⁰ Internet (http://www.jmacct.med.or.jp/information/downloads/doc_check_g.html)

-
- 51 首相官邸「放射線研究の幕開け～レントゲンによる X 線の発見～」(internet)
(https://www.kantei.go.jp/saigai/senmonka_g51.html)
- 52 ウィキペディア「診療放射線技師」(Internet)
(<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E8%A8%BA%E7%99%82%E6%94%BE%E5%B0%84%E7%B7%9A%E6%8A%80%E5%B8%AB>)
- 53 Internet (http://www.jmacct.med.or.jp/information/downloads/doc_check_g.html)
- 54 田辺福德 (1990) 「心電計渡来」心臓; 4, 361-367
- 55 Internet (http://www.jmacct.med.or.jp/information/downloads/doc_check_g.html)
- 56 医療法人社団丸の内クリニック「上部消化管内視鏡(胃カメラ)と上部消化管 X 線(バリウム)のちがい」(internet) (<http://www.marunouchi-c.org/dock/chigai.html>)
- 57 いしゃまち「胃がん検診のススメ! 検査方法と料金・費用」(Internet)
(<https://www.ishamachi.com/?p=5468>)
- 58 日常生活お役立ちサイト「胃カメラとバリウムの違い。費用は? どちらが楽?」(Internet)
(<http://freestances.com/2964.html>)
- 59 一般法人 日本消化器内視鏡学会「日本消化器内視鏡学会認定 消化器内視鏡技師制度規則」(Internet) (<http://www.jges.net/index.php/bannerlink/archives/118>)
- 60 厚生労働省健康局長通知別添 (2016 年 3 月 31 日付け健発第 0331058 号)「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」
- 61 RIVERSIDE KENSHIN CENTER「日米の医療比較ー内視鏡の歩み」(Internet)
(<http://myriverside.net/458/%E5%86%85%E8%A6%96%E9%8F%A1%E3%81%AE%E6%AD%A9%E3%81%BF>)
- 62 Internet (http://www.jmacct.med.or.jp/information/downloads/doc_check_g.html)
- 63 川口浩人 (2014)「診療所を取り巻く現状と超音波診断装置を使用する意義」(東芝メディカルシステムズ株式会社提供) Medical Tribune, 1-3
- 64 川口浩人 (2014)「診療所を取り巻く現状と超音波診断装置を使用する意義」(東芝メディカルシステムズ株式会社提供) Medical Tribune, 1-3
- 65 山村博三 (1970)「妊婦に必要な検査法」産科と婦人科; 45 (4), 137
- 66 鈴井江三子 (2004)「超音波診断を含む妊婦健診の導入と普及要因」川崎医療福祉学会誌 Vol.14 No.1, 59-70
- 67 AIC 八重洲クリニック (Internet) (http://www.m-satellite.jp/z_kensamae/04.html)
- 68 山村博三 (1970)「妊婦に必要な検査法」産科と婦人科; 45 (4), 137
- 69 Internet (http://www.jmacct.med.or.jp/information/downloads/doc_check_g.html)
- 70 OECD 保健統計 (Global Note) 2016 (Internet) (<https://www.globalnote.jp/>)
- 71 Internet
(<http://www.kitakyu-hp.or.jp/contents/kokura/about/section/radiology/ct.html>)
- 72 Internet (<http://www.nhs.uk/conditions/mri-scan/Pages/Introduction.aspx>)
- 73 法坂千代、別所俊一郎 (2010)「MRI への投資行動分析」医療経済学会発表論文, 1-24
- 74 法坂千代、別所俊一郎 (2010)「MRI への投資行動分析」医療経済学会発表論文, 1-24
- 75 大沼雅也 (2009)「技術の関係性の変化メカニズム: X 線 CT と MRI の普及過程を事例として」組織科学 Vol.43 No.1, 53-66
- 76 AIC 八重洲クリニック (Internet) (http://www.m-satellite.jp/z_kensamae/04.html)
- 77 Internet (<http://lungscreening.blog45.fc2.com/blog-category-7.html>)
- 78 日本保健物理学学会・日本アイソトープ協会 (1999)「新・放射線の人体への影響」
- 79 Internet (https://nurseful.jp/nursefulshikkanbetsu/pulmonology/section_2_01/)
- 80 ヨクナル「麻疹の抗体検査を調べると何が分かるの? 費用や検査方法とその結果の見方まとめ」(Internet) (<https://yoku-naru.net/1492>)

-
- 81 ヨクナル「麻疹の抗体検査を調べると何が分かるの?費用や検査方法とその結果の見方まとめ」(Internet) (<https://yoku-naru.net/1492>)
- 82 厚生労働省健康局結核症感染課長(平成22年11月11日)「麻しんの検査診断について」
- 83 東京大学政策ビジョン研究センター「政策関連用語集」(Internet) (http://pari.u-tokyo.ac.jp/archives/publication/words/words_a/a_19.html)
- 84 新型出生前診断(NIPT)を実施している病院一覧(2017年最新版) (<http://高齢出産.jpn.org/%E6%96%B0%E5%9E%8B%E5%87%BA%E7%94%9F%E5%89%8D%E8%A8%BA%E6%96%AD%E3%82%92%E5%AE%9F%E6%96%BD%E3%81%97%E3%81%A6%E3%81%84%E3%82%8B%E7%97%85%E9%99%A2%E4%B8%80%E8%A6%A7/>)
- 85 ゲノム医療実現推進協議会(2015)「ゲノム医療実現推進協議会の中間取りまとめ」
- 86 がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会(2017)「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～」
- 87 ㈱協同インターナショナル「DNA採取キットOragene®・DNA」(Internet) (<http://www.kyodo-inc.co.jp/bio/oragene/index.html>)
- 88 Leave a Nest「世界で一番細い注射針を販売開始 テルモ」(Internet) (<https://lne.st/>)
- 89 N. Homer et. al. (2008) “Resolving individuals contributing trace amounts of DNA to highly complex mixtures using high-density SNP genotyping microarrays”, PLoS Genet; 4, e1000167
- 90 M. Gymrek et al. (2013), “Identifying personal genomes by surname inference”, Science; 339, 321-324
- 91 D. A. Wheeler et. al. (2008), “The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing”, Nature; 452, 872-876
- 92 S. Levy et. al. (2007), “The diploid genome sequence of an individual human”, PLoS biology; 5 (10), e254
- 93 Harvard Personal Genome Project (Internet) (<https://github.com/PGPHarvard>)
- 94 Harvard Personal Genome Project (Internet) (<https://github.com/PGPHarvard>)
- 95 “Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPPA)” (2003)
- 96 ㈱三菱総合研究所(平成28年3月31日)「平成27年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書」
- 97 M. Angrist (2013) “Genetic privacy needs a more nuanced approach”, Nature; 494, 7
- 98 個人情報保護委員会・厚生労働省(平成29年4月14日)「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」
- 99 E. Brenner (2013) “Be prepared for the big genome leak”, Nature; 498, 139
- 100 文部科学省、厚生労働省、経済産業省(平成13年3月29日制定、平成29年2月28日改正)「ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
- 101 E. C. Hayden (2013) “Geneticists push for global data sharing”, Nature; 498, 16-17
- 102 United Nations Educational, Science and Cultural Organization (UNESCO) (1997), “Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights”
- 103 UNESCO (2003), “International Declaration on Human Genetic Data”
- 104 WHO (1995), “Ethical Guidelines for the Provision of Genetic Services”
- 105 宮地朋果(2005)「遺伝子検査と保険」特許庁(Internet) (<http://www.fsa.go.jp/frtc/nenpou/2005/06.pdf>)
- 106 武藤香織(2000)「逆選択の防止と「知らないでいる権利」の確保 ～イギリスでのハンチントン病遺伝子検査結果の商業利用を手がかりに～」国際バイオエシックスネットワーク: 30, 11-20
- 107 “Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA)” (2008)
- 108 武藤香織等(2017)「社会における個人遺伝情報利用の実態とゲノムリテラシーに関する調査研究」厚生労働行政推進調査事業補助金厚生労働科学特別研究事業

-
- 109 RC. Green (2015) et al., “Genetic discrimination and genomic medicine” NEJM; 372 (5), 397-399
- 110 サトコ先生のノート「遺伝子差別禁止法について—不正競争防止法による対応、差別立法の可能性」(Internet) (<http://s-tatsui.com/archives/225/>)
- 111 武藤香織等 (2017)「社会における個人遺伝情報利用の実態とゲノムリテラシーに関する調査研究」厚生労働行政推進調査事業補助金厚生労働科学特別研究事業
- 112 武藤香織等 (2017)「社会における個人遺伝情報利用の実態とゲノムリテラシーに関する調査研究」厚生労働行政推進調査事業補助金厚生労働科学特別研究事業
- 113 個人情報保護委員会・金融庁告示第 1 号 (平成 29 年 2 月 28 日),「金融分野における個人情報保護に関するガイドライン」
- 114 関係 10 学会(2003),「遺伝学的検査に関するガイドライン」
- 115 サトコ先生のノート「遺伝子差別禁止法について—不正競争防止法による対応、差別立法の可能性」(Internet) (<http://s-tatsui.com/archives/225/>)
- 116 科学技術会議(2000),「ヒトゲノム研究に関する基本原則」
- 117 R.C.Green et.al (2013), “ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing” Genetics in Medicine; 15(7), 565-574
- 118 佐藤真輔 (2014)「ゲノム解読等を用いた臨床遺伝子検査における偶発的所見への対応について—米国の事例を踏まえた考察—」生命倫理; 25, 216-223
- 119 A.L.McGuire et. al (2013), “Ethics and Genomic — Incidental Findings” Science; 340, 1047-1048
- 120 S.M.Wolf et. al (2013), “Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics” Science; 340, 1049-1050
- 121 L.F.Ross et. al (2013), “Mandatory Extended Searches in All Genome Sequencing “Incidental Findings,” Patient Autonomy, and Shared Decision Making” JAMA; 310, 367-368
- 122 S.M.Wolf et. al (2013), “Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics” Science; 340, 1049-1050
- 123 L.F.Ross et. al (2013), “Mandatory Extended Searches in All Genome Sequencing “Incidental Findings,” Patient Autonomy, and Shared Decision Making” JAMA; 310, 367-368
- 124 K. L. Hudson et. al (2008), “Keeping Pace with the Times — The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008” New England Journal of Medicine; 358 (25),2661-2663
- 125 J. Couzin-Frankel (2013), “Return of Unexpected DNA Result Urged” Science; 339, 1507-1508
- 126 S.M.Wolf et. al (2013), “Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics” Science; 340, 1049-1050
- 127 Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013), “ANTICIPATE and COMMUNICATE – Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research and Direct-to-Consumer Context”
- 128 遺伝医学関連 10 学会 (平成 15 年 8 月)「遺伝学的検査に関するガイドライン」
- 129 日本医学会 (平成 23 年 2 月)「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」
- 130 S.M. Wolf (2008), “Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations” The Journal of Law, Medicine & Ethics; 36(2), 219-48
- 131 (2012), “Incidental benefits” Nature; 483, 373
- 132 E.C. Hayden (2012), “DNA donor rights affirmed” Nature; 483, 387

-
- 133 S.M. Wolf (2008), “Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations” *The Journal of Law, Medicine & Ethics*; 36(2), 219-48
- 134 (2012), “Incidental benefits” *Nature*; 483, 373
- 135 科学技術会議生命倫理委員会ヒトゲノム研究小委員会第5回（平成12年5月31日開催）議事録及び同第6回（平成12年6月7日開催）議事録
- 136 R.E. Pyeritz (2011), “The Coming Explosion in Genetic Testing – Is There a Duty to Recontract?” *New England Journal of Medicine*; 365, 1367-1369
- 137 R. Klitzman et. al “Return of Secondary Genomic Findings vs Patient Autonomy – Implications for Medical Care” *JAMA*; 310, 369-370
- 138 林幸秀、佐藤真輔 et al. (2016) 「米国の国立衛生研究所 NIH」丸善プラネット
- 139 (2011), “Devil in the details” *Nature*; 470, 305-306
- 140 Ioannidis JP et al. (2009), “Repeatability of published microarray gene expression analyses” *Nature Genetics*; 41 (2), 149-155
- 141 M. I. Bidartondo et al. (2008), “Preserving accuracy in Gen Bank” *Science*; 319, 1616
- 142 (2012), “Error prone” *Nature*; 487, 406
- 143 文部科学省革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）(internet) (http://www.cell-innovation.org/html/program/theme_001_watanabe.html)
- 144 アジレント・テクノロジー(株)バイオアプリケーショングループ（2012）「次世代シーケンサ⇔マイクロアレイ マイクロアレイをどのように使いこなすか？」
- 145 林幸秀、佐藤真輔 et al. (2016) 「米国の国立衛生研究所 NIH」丸善プラネット
- 146 第1回ゲノムを用いた医療等の実用化推進タスクフォース（平成28年10月19日）資料2「ゲノム医療等をめぐる現状と課題」
- 147 第1回ゲノムを用いた医療等の実用化推進タスクフォース（平成28年10月19日）資料2「ゲノム医療等をめぐる現状と課題」
- 148 林幸秀、佐藤真輔 et al. (2016) 「米国の国立衛生研究所 NIH」丸善プラネット
- 149 Oxford NANOPORE Technologies HP (Internet) (<https://nanoporetech.com/jp/>)
- 150 林幸秀、佐藤真輔 et al. (2016) 「米国の国立衛生研究所 NIH」丸善プラネット
- 151 (2014), “How to get ahead” *Nature*; 507, 273-274
- 152 E. C. Hayden (2014), “The \$ 1000 genome” *Nature*; 507, 294-295
- 153 National Human Genome Research Institute “The cost of sequencing a human genome” (Internet) (<https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>)
- 154 E. C. Hayden (2014), “The \$ 1000 genome” *Nature*; 507, 294-295
- 155 Illumina, Inc. (2014)“HiSeqXTM Series of Sequencing Systems” (Internet) (<http://www.illumina.com/documents/products/datasheets/datasheet-hiseq-x-ten.pdf>)
- 156 ㈱三菱総合研究所（平成28年3月31日）「平成27年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書」
- 157 A.S. Kesselheim (2010), “Gene Patenting – Is the Pendulum Swinging Back?” *New England Journal of Medicine*; 362, 1855-1858
- 158 Supreme Court of the United States (October term, 2012) “Association for Molecular Pathology et al. v. Myriad Genetics, Inc., et al.”
- 159 佐藤真輔 (2013) 「米国 Myriad 裁判の影響とヒト遺伝子特許のあり方についての考察」*生命倫理*; 24, 168-175
- 160 C. M. Holman (2008), “Trends in Human Gene Patent Litigation” *Science*; 322, 198-199

-
- 161 株式会社三菱総合研究所（平成 28 年 3 月 31 日）「平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書」
- 162 佐藤真輔（2012）“BGI”「中国の科学技術力について～世界トップレベル研究開発施設～」 CRDS 海外動向報告書 2012; CRDS-FY2012-OR-01: 81-99
- 163 重要研究領域提案番号 応用ゲノム 5 (2010) “「2010 年ライフサイエンス分野俯瞰ワークショップ」報告書”; CRDS-FY2010-WR-10: 142-144
- 164 佐藤真輔（2012）“BGI”「中国の科学技術力について～世界トップレベル研究開発施設～」 CRDS 海外動向報告書 2012; CRDS-FY2012-OR-01: 81-99
- 165 NCBI SRA (Internet) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/>)
- 166 F. S. Collins, H. Varmus (2015), “A new initiative on precision medicine”, *New England Journal of Medicine*; 372(9), 793-795
- 167 H. L. McLeod (2015), “Precision Medicine to Improve the Risk and Benefit” *JAMA*; 313, 803-804
- 168 R. Rubin (2015), “Precision medicine: The future or simply politics?”, *JAMA*; 313, 1089-1091
- 169 J. Kaiser (2015), “NIH plots million-person megastudy”, *Science*; 347, 817
- 170 V. Marx (2013), “The big challenges of big data”, *Nature*; 498, 255-260
- 171 DDBJ Japanese Genotype-phenotype Archive (Internet)
(<http://trace.ddbj.nig.ac.jp/jga/submission.html#submission>)
- 172 V. Marx (2013), “The big challenges of big data”, *Nature*; 498, 255-260
- 173 V. Marx (2013), “The big challenges of big data”, *Nature*; 498, 255-260
- 174 V. Marx (2013), “The big challenges of big data”, *Nature*; 498, 255-260
- 175 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻カウンセラーコース「遺伝カウンセラー養成に関わる海外の状況」(Internet)
(<http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/status.html>)
- 176 臨床遺伝専門医制度委員会「臨床遺伝専門医・指導医・指導責任医一覧」(Internet)
(<http://www.jbmg.jp/list/senmon.html>)
- 177 認定遺伝カウンセラー制度委員会「認定遺伝カウンセラー名簿」(Internet)
(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/About.html>)
- 178 M.I.Bellgard MI, H.L.Hiew, A.Hunter, et.al (1999) “ORBIT: An integrated environment for user-customized bioinformatics tools” *Bioinformatics*; 15(10), 847-851

謝 辞

本研究を行うに当たり、東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野油谷浩幸教授には、科学的・技術的側面を中心に全面的な御協力、御指導を賜りました。深く感謝いたします。

また、東京大学新領域創成科学研究科 加納信吾准教授には、本研究の論理・構成を一から見直し、社会学論文として仕立て直すことについて、甚大なる御協力、御指導を賜りました。深く感謝いたします。

また、東京大学先端科学技術研究センター 馬場靖憲教授には、科学技術政策学の立場から適切な御指示をいただきました。深く感謝いたします。

また、上記3人の方々のほか、東京大学先端科学技術センター 玉井克哉教授、東京大学医科学研究所 武藤香織教授には本研究論文の審査委員として、御専門を踏まえた適切な御指示や、参考とすべき文献をいただきました。深く感謝いたします。

また、本研究の中で、実に多くの専門家や関係者の方々に御意見をいただいたり、施設を御案内いただいたりしました。ここでは名前を挙げませんが、深く感謝いたします。

また、社会人のため普段は研究室に來られない私にとって、ゲノムサイエンス分野の永江玄太特任講師、辻真吾特任助教、辰野健二博士研究員及び山本尚吾特任研究員はよき仲介役になってくれました。深く感謝いたします。