2019年度 第4回

ヒトゲノム研究倫理を考える会

研究・医療・産業をつなぐ

12月19日 木 13:00-15:00

がんゲノム医療が本格的にはじまり、ゲノム研究と、医療・産業がつながる社会が実現しつつあります。また、研究・診療に伴う膨大なデータの蓄積と、これらのデータを利活用した研究も進んでいます。そこで今回、「研究・医療・産業をつなぐ」をテーマにヒトゲノム研究倫理を考える会を開催いたします。全国どこからでも参加できるウェビナー形式で開催しますので、是非ご参加下さい。

開催形式 ウェビナー（オンラインセミナー動画配信）

- 事前に参加登録を頂いた方に当日参加用 URL をお知らせします。
- ブラウザから誰でも参加できるシステム（ユーザ登録不要）を使用します。
- パソコン・スマホで全国どこからでもご参加頂けます。

13:00~13:05 「開会の挨拶」
加藤 和人（大阪大学大学院医学系研究科）

13:05~13:35 「ゲノム医療の今：がんと難病のELSIを考える」
武藤 香織（東京大学医科学研究所）

13:35~14:05 「ゲノム・ゲノミクス研究におけるデータのライフサイクル」
川路 英哉（東京都医学総合研究所、理化学研究所）

14:05~15:00 質疑応答・総合討論

対 象 大学・研究機関の倫理審査関係者、研究者など

参加費 無料

参加登録 下記ページのフォームから参加登録をお願いします。

https://www.genomics-society.jp/news/event/post-20191219.php/

※事前参加登録：12 月 17 日 (火)17:00 まで

主　催　者　文部科学省科学研究費新学術領域「先進ゲノム支援」ゲノム科学と社会ユニット（GS ユニット）

お問合せ先　大阪大学大学院医学系研究科医の倫理と公共政策学　TEL: 06-6879-3688　E-mail: workshop@eth.med.osaka-u.ac.jp

開催レポート

2019 年度第 4 回「ヒトゲノム研究倫理を考える会」

― 研究・医療・産業をつなぐ ―

日時：2019 年 12 月 19 日(木)13:00-15:00

開催形式：ウェビナー(オンラインセミナー)

https://www.genomics-society.jp/news/event/post-20191219.php/

「第 4 回ヒトゲノム研究倫理を考える会」がウェビナー(オンラインセミナー)形式で開催された。研究・医療・産業が繋がりつつある現状をテーマに、東京大学医科学研究所の武藤香織教授、東京都医学総合研究所ゲノム医学研究センターの川路英哉副センター長が講演を行った。その後、質疑応答・総合討論に移り、閉会となった。

武藤香織教授は「ゲノム医療の今：がんと難病の ELSI を考える」と題して、ヒトゲノム研究指針改正についての情報提供、および、がん領域と難病領域での大規模ゲノム研究の現状と課題を紹介した。まず、素案が公開された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」について、改正の経緯と主な改正点、今後の予定などについて情報提供された。主な改正点として、(1)指針統合：「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(医学系指針)と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(ゲノム指針)、(2)2 指針の整合性・用語統一等、(3) 多施設共同研究での 「一研究一審査」の原則、(4) 電磁的方法によるインフォームド・コンセントおよび撤回、(5)「研究協力機関」の新設：新たに試料・情報を取得し、研究機関に提供のみを行う機関などが紹介された。近日中に開催される合同会議後、パブリック・コメントを経て施行へすすむ予定とのことである。

がん領域と難病領域での大規模ゲノム研究では、学会ガイドラインの紹介、遺伝的リスクと結果説明における課題などのトピックスについて紹介された。特にがん領域では、医療者が結果説明に積極的で、血縁者の「知らないでいる権利」が揺らいでいる現状が紹介された。また難病領域では、ゲノム解析で確定診断という大きなゴールにたどり着ける一方、支援に結びつける仕組みの必要性についてふれられた。そこで 2019 年 11 月に厚生労働省が発表した「全ゲノム解析実行計画」でがん領域と難病領域での計画が紹介された。また、海外を含めた同意、遺伝情報による差別禁止の現状についても紹介された。

川路英哉副センター長は、「ゲノム・ゲノミクス研究におけるデータのライフサイクル」と題して、自身の専門分野であるデータにフォーカスをあてた話題として、二つの観点からデータのライフサイクルについて紹介した。

一つ目は「分類から見たデータのライフサイクル」である。データ利用可能性に基づく分類、つまり第三者を含め誰でも利用できる公開データ、データ取得者以外には利用できない非公開データ、データ取得者に加え承認された第三者が利用できる制限公開データ、といった観点より分類したデータを、実際の研究事例におけるライフサイクルの観点より紹介した。ノーベル賞につながった PD-1 遺伝子の事例では、細胞株を用いた研究より発見された PD-1 遺伝子が論文で報告された後、遺伝子構造つまり塩基配列が決定され、その結果が新たな論文として報告されると共に、公共レポジトリに塩基配列データが登録された。その後の研究では、世界中の研究者が登録されたデータをダウンロードして研究計画を立案、実施するなど、登録されたデータを利用する形で研究が進み、更にその研究が登録したデータが別の研究に利用されるというサイクルで研究が進められた。別の事例であるヒトゲノムプロジェクトでは、世界中で解読されたゲノム断片の塩基配列データを、解読と同時に公共レポジトリへ登録するという方式で研究が進められた。これらの断片データは、ゲノム全体をつなぎ合わせたアセンブルを構築する際に用いられ、そのアセンブル配列はまた公共レポジトリへ登録された。そのアセンブル配列はさらに様々な用途別データベースで活用され、活発なゲノム研究が進められた。
二つ目の観点は「移送・処理から見たデータのライフサイクル」である。ゲノム研究の中にはデータサイズが極めて大きいものがあり、結果に大きく影響する計算処理を、どの計算資源の中でどの手法を用いて実施するかを慎重に設計する必要がある。前述した制限アクセスでの共有が一般的であるヒト由来データの場合、利用に際してはそれぞれのデータセットの利用について個別に承認を得る必要がある。データ移送・処理を進める上では、利用承認を得るために必要となる制約の中で、現実的な期間内にデータ移送を完了させ、計算を終えることのできる計算資源を調達する必要がある。
がんゲノムアトラス（TCGA : The Cancer Genome Atlas）では、こういった困難を少しでも緩和するために多くのデータが同じ利用条件で、同じ申請で取得できるよう設計されており、相対的に利用しやすくなっている。2 つの観点よりデータのライフサイクルを紹介したが、いずれにおいてもデータの共有・再利用が鍵となって研究が進んでいる。データ登録は、論文の再現性・科学的発見の再現性担保という観点で言及されることも多いが、次の研究を促進する基盤データでもある。データ登録は将来の科学のためにも重要であり、登録や利用を支援する枠組みも重要であろう。

これら 2 つの講演の後、質疑応答・総合討論となった。そこで挙げられた主な質問・論点は以下の通りである。

・大規模な日本人のゲノムデータベース構築に際して、個人情報保護法の下で要配慮個人情報を収集するときの課題と展望を把握したい。
・倫理と法律の両面で RNA-Seq データをどのように扱えば問題ないか。

・「個人情報保護法（3 年ごと見直し制度改正大綱）」において、「適正な利用義務の明確化」の項目が追加された。行法の規定に照らし、違法ではないが、違法または不当な行為を助長、または誘発するおそれのある方法により個人情報を利用するなど、本法の目的である個人の権利利益の保護に照らして看過できないような方法で個人情報が利用される事例が見られる。ヒトゲノム研究においても、遺伝情報による差別防止の何らかの対策が必要ではないか。
・個情法改正の動きと指針改正の議論はリンクして進んでいるのか。
・多施設共同研究にかかる倫理審査の結果、各機関の長に通知し、各研究機関の長が各機関に所属する研究者の研究実施を許可するという流れで正しいか。
・中央倫理審査委員会の仕組みが浸透しない現状において、一括審査の具体的な手順等を示す必要があるのではないか。ガイダンス等で示す事は可能か。
・研究分野において、匿名加工情報を外部に提供するような例はあるのか。（例：倫理審査の研究計画書に二次データを匿名加工情報として外部提供することに関する記述があるなど）また、匿名加工情報として流通していたが、実は個人特定性があった、といった例はあるのか。
・ゲノム情報は個人識別符号で、匿名加工はかなり難しい情報の一つだが、匿名加工できる、あるいはできた事例が知りたい。

これらの質問をもとに活発な議論が繰り広げられ、盛況のうちに終了した。

ゲノム・ゲノミクス研究における
データのライフサイクル

川路 英哉

東京都医学総合研究所　ゲノム医学研究センター開設準備室
理化学研究所 予防医療・診断技術開発プログラム
理化学研究所 生命医科学研究センター 予防医療・ゲノミクス応用開発ユニット

公益財団法人
東京都医学総合研究所
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
理化学研究所

研究分野

- 生命情報学 / ゲノミクス
- 転写（ゲノムを鋳型にしたRNAの合成）と、これに関わる現象
- 基礎 / 応用

実際の仕事

- 研究の企画・調整
- 実験測定技術の評価・計算解析技術の開発
- データ解析を通じた、探索的研究・発見
- データベースの構築・運用
- 計算解析環境の調達・構築・運用

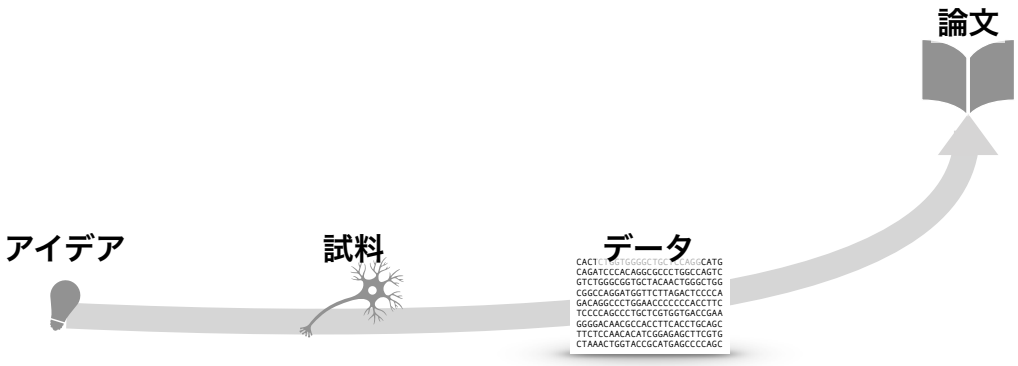
- ゲノム医療を進める（ゲノム情報をもっと活用する）ためには、**研究**を進めることが必要
- ヒトゲノム・ゲノミクス**研究**は、ヒトを対象にすることがどうしても必要
- **データを中心に、ヒトゲノミクス研究の流れを俯瞰**

今日の目的

disclaimer

- “研究” の観点 (診療・医療でない)
- 一研究者の個人的見解 (組織の見解でない)
- データの流れを紹介 (データを中心に研究を進めている研究者として)

分類から見たデータのライフサイクル


論文
アイデア
試料
データ
CACTCCCCTGGGGCTCCCCCAGGCATG
CAGATCCCACAGGCGCCCTGGCCAGTC
GTCTGGGCGGTGCTACAACTGGGCTGG
CGGCCAGGATGGTTCTTAGACTCCCCA
GACAGGCCCTGGAACCCCCCCACCTTC
TCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAA
GGGGACAACGCCACCTTCACCTGCAGC
TTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTG
CTAAACTGGTACCGCATGAGCCCCAGC

7

遺伝子毎の研究

8

PD-1の発見

Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T.
Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death.
EMBO J. 11:3887-95 (1992)

公開

論文

非公開

アイデア

試料

データ

PD-1塩基配列の決定

PD-1塩基配列 (GenBank)

公共レポジトリ
(GenBank)

Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, Kawaichi M, Honjo T.
Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1).
Genomics. 23:704-6 (1994).

公開

論文

非公開

アイデア

試料

データ

PD-1塩基配列を利用した研究

公開

非公開

公共レポジトリ
(GenBank)

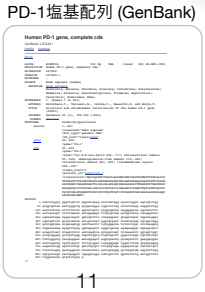
論文

アイデア

試料

データ

PD-1塩基配列 (GenBank)



11

公開

非公開

公共レポジトリ
(GenBank)

論文

アイデア

試料

データ

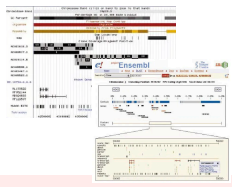
- 論文に加え、データ自体も成果の一つ
- 論文の再現性のみならず、次の研究に対する礎

12

ゲノム・ゲノミクス研究

ヒトゲノムプロジェクト

現在のヒトゲノム研究において、
ほぼ全ての研究が参照



Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, et al.
Initial sequencing and analysis of the human genome.
Nature. 409:860-921 (2001)

公開

公共レポジトリ
(GenBank/EMBL/DDBJ)

用途別DB
(ゲノムデータベース)

論文

非公開

アイデア

試料

取得データ

```
CACTCTGGTGGGGCTGCTCCAGGCATG
AGGATCCCACAGGCGCCCTGGCCAGTC
GTCTGGGCGGTG...CTACAACTGGGCT
GGCGGCCAGGATGGTTCTTAGACTCCC
CAGA...CAGGCC.....,CTGGAACCC...
CCCCACCTTCTCCCCAGCCCTGC...TC
GTGGTGACCGAAGGGGACAACGCCACC
TTCACCTGCAGC...TTCTCCAACACAT
CGGAGAGCTTCGTGCTAAACTGGTACC
```

整頓済データ

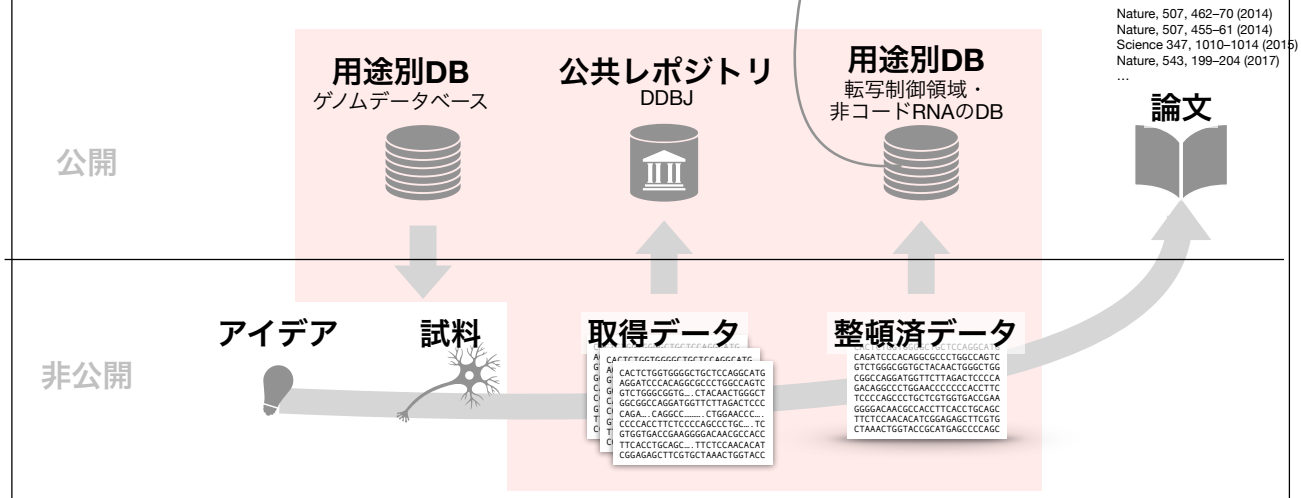
```
CAGATCCCACAGGCGCCCTGGCCAGTC
GTCTGGGCGGTGCTACAACTGGGCTGG
CGGCCAGGATGGTTCTTAGACTCCCCA
GACAGGCCCTGGAACCCCCCCACCTTC
TCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAA
GGGGACAACGCCACCTTCACCTGCAGC
TTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTG
CTAAACTGGTACCGCATGAGCCCCAGC
```

注) データの “整頓” は一般的な用語ではありません。データ(一次/二次/事前)処理、という言い方がされることが多いです。本スライドでは「すぐに利用できる状態のデータ」を明示するために “整頓” を使っています

ヒトゲノムプロジェクトのデータを利用した研究の一例

様々な疾患や細胞の転写制御解析に用いられている他、
転写開始点として「最も信頼できるデータ」として、
RefSeq, Gencodeなどの遺伝子モデル構築、
ゲノム編集のターゲット決め、等の広範な研究に利用されている

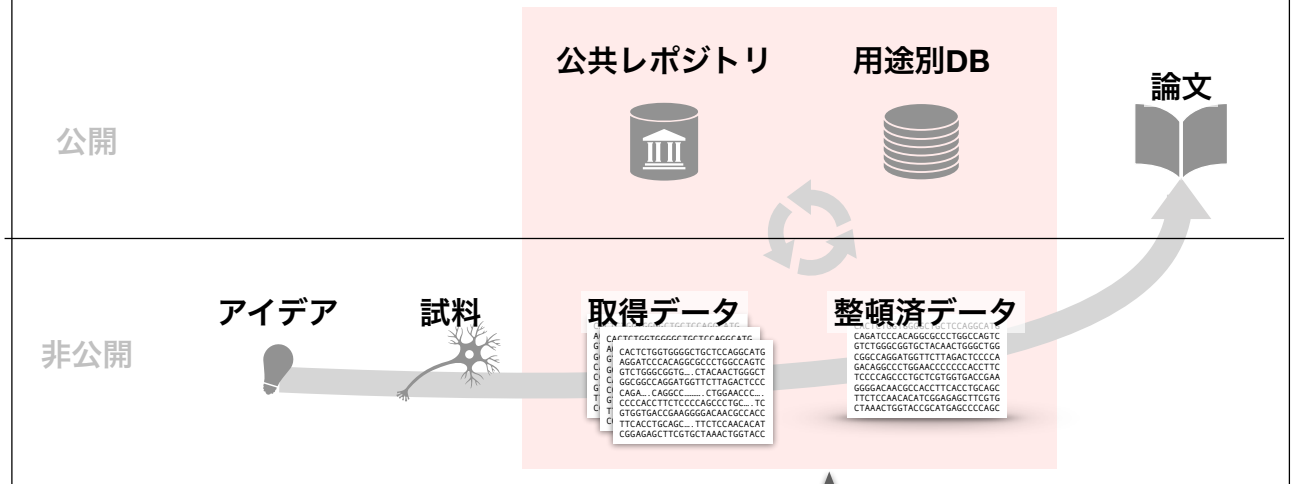
Nature, 507, 462–70 (2014)
Nature, 507, 455–61 (2014)
Science 347, 1010–1014 (2015)
Nature, 543, 199–204 (2017)
…



FANTOM5
FUNCTIONAL ANNOTATION OF THE MAMMALIAN GENOME

転写制御領域・非コードRNAのアトラス

15

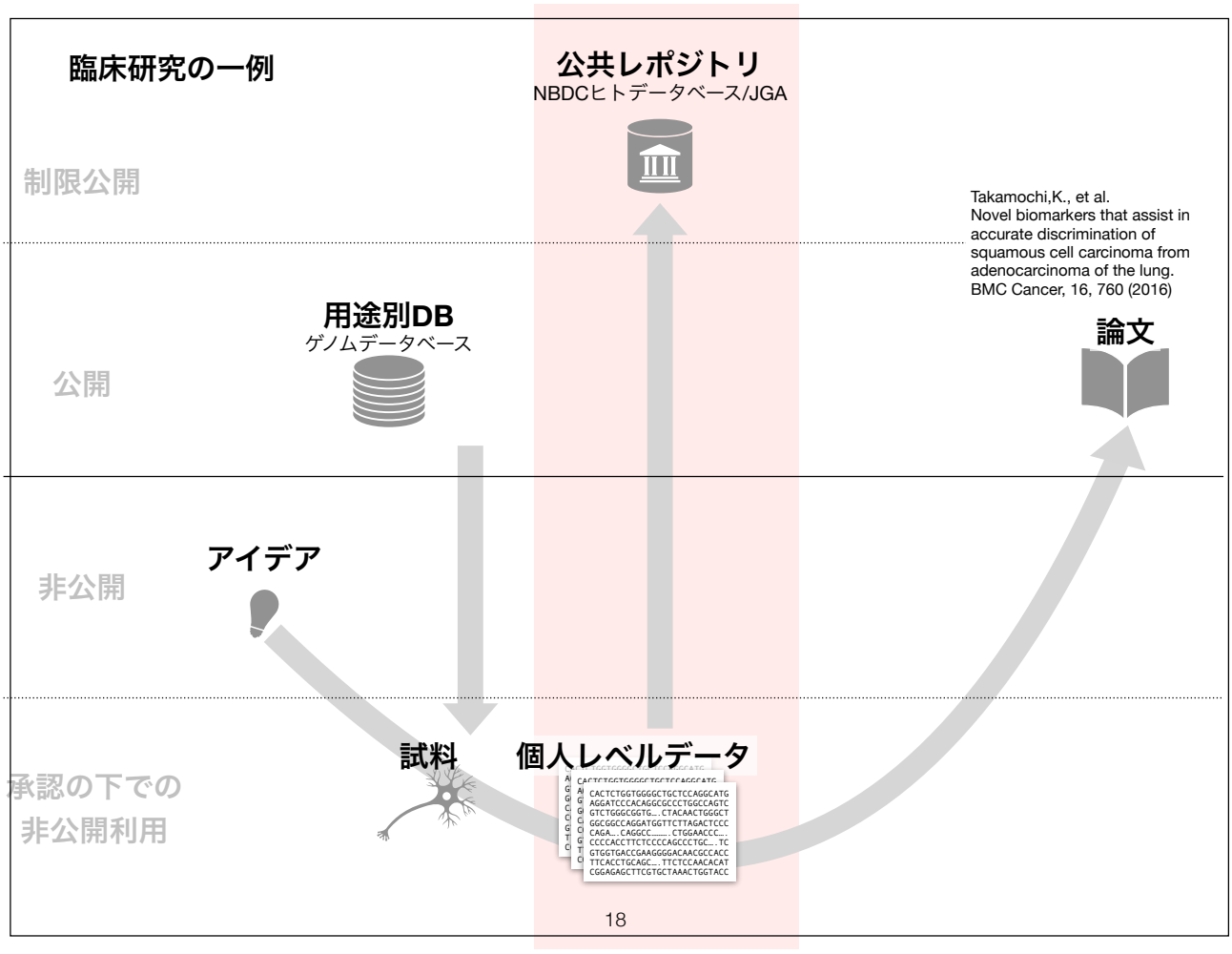


- 取得データ (一次データ) => 公共レポジトリ、整頓済データ (二次データ) => 用途別DB
- データ処理 (整頓) にも研究的要素が入り、その結果は自明でない為、用途別DBの重要性が増大
- 用途別DBとしては、多種多様なものが存在

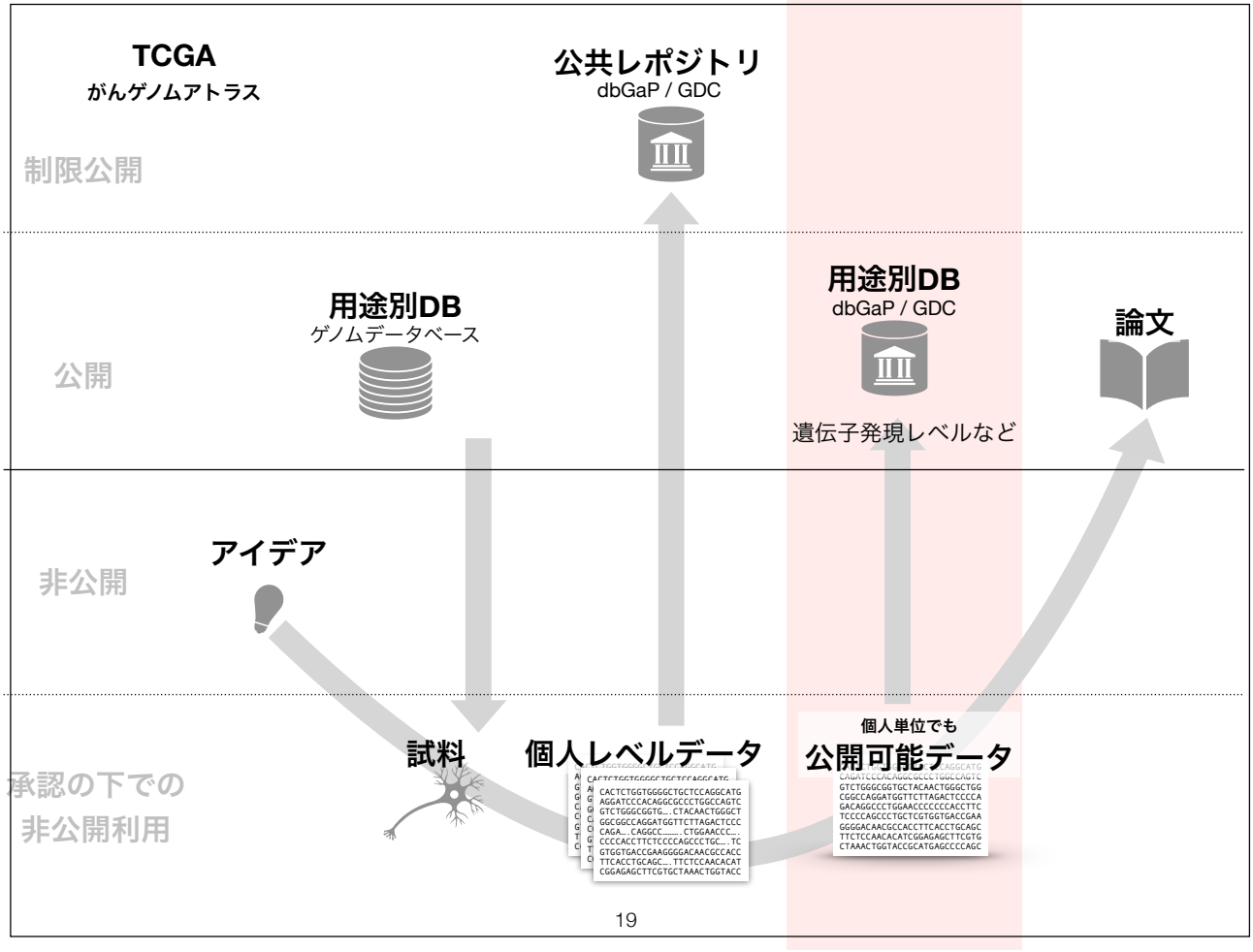
16

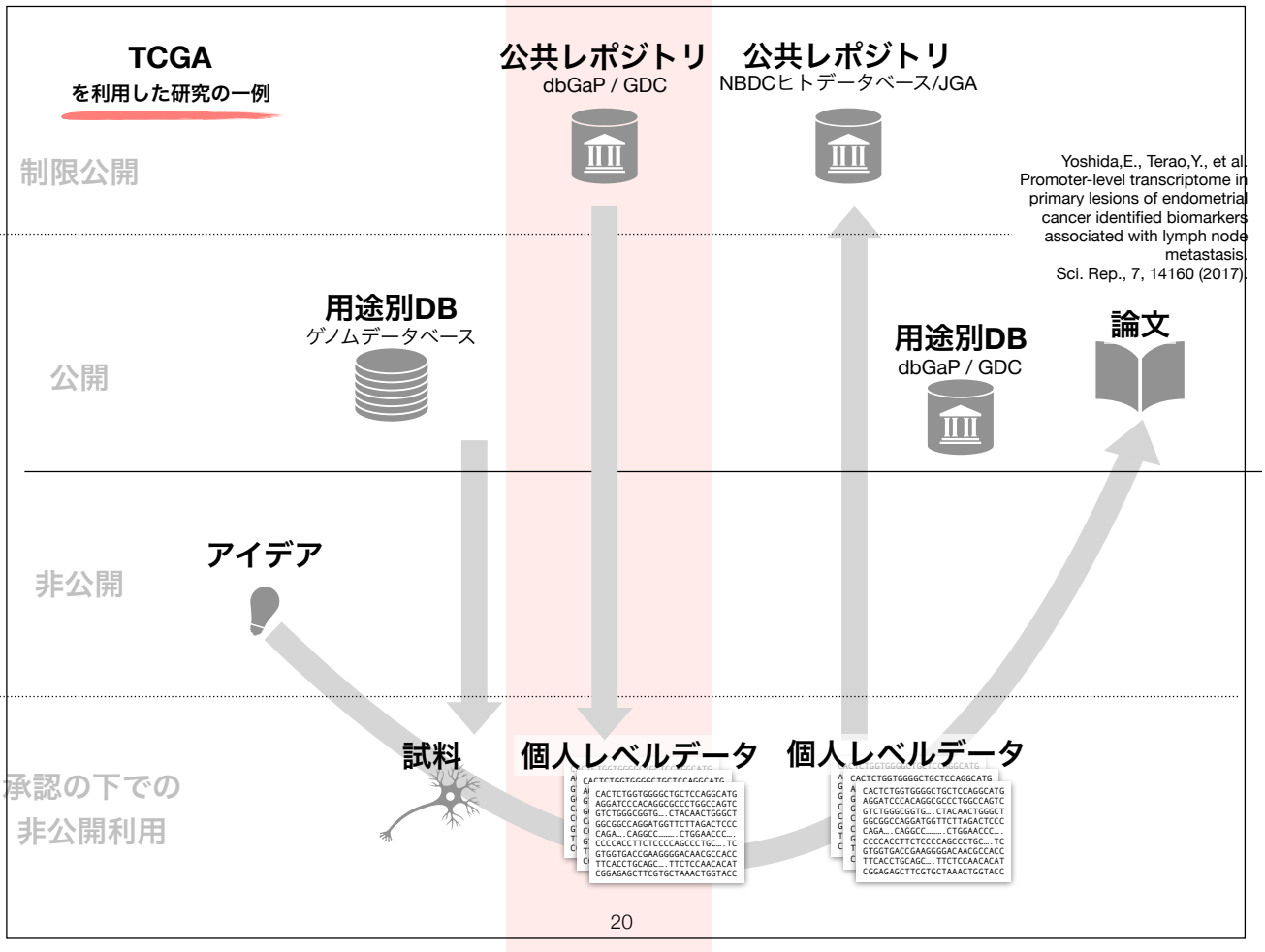
"ヒトを対象とした" ゲノム・ゲノミクス研究

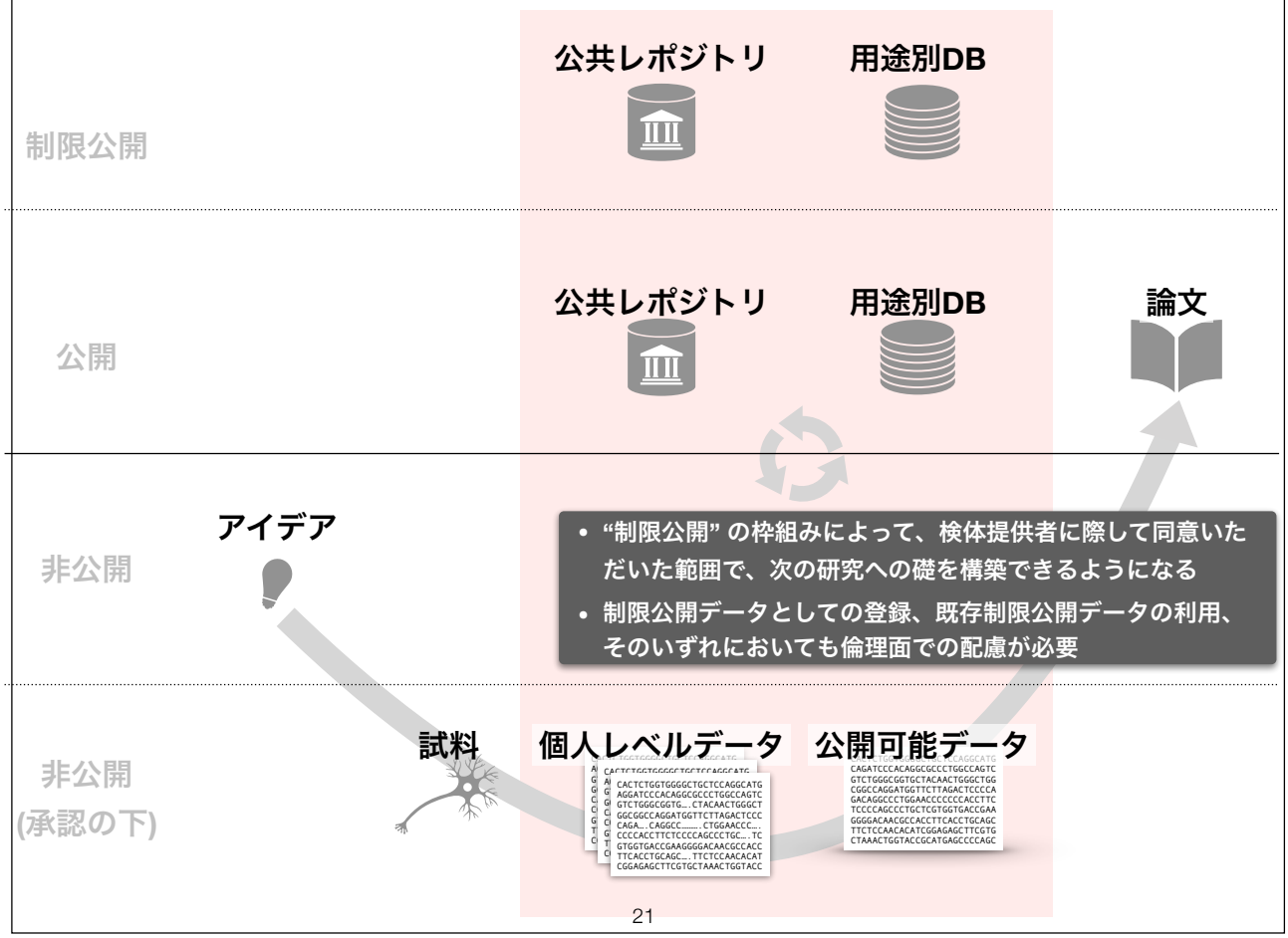
17



18


TCGA
がんゲノムアトラス
公共レポジトリ
dbGaP / GDC
制限公開
用途別DB
ゲノムデータベース
用途別DB
dbGaP / GDC
論文
公開
遺伝子発現レベルなど
アイデア
非公開
試料
個人レベルデータ
個人単位でも
公開可能データ
承認の下での
非公開利用
19


TCGA
を利用した研究の一例
公共レポジトリ
dbGaP / GDC
公共レポジトリ
NBDCヒトデータベース/JGA
制限公開
Yoshida,E., Terao,Y., et al.
Promoter-level transcriptome in primary lesions of endometrial cancer identified biomarkers associated with lymph node metastasis.
Sci. Rep., 7, 14160 (2017).
用途別DB
ゲノムデータベース
用途別DB
dbGaP / GDC
論文
公開
アイデア
非公開
試料
個人レベルデータ
個人レベルデータ
承認の下での
非公開利用
20



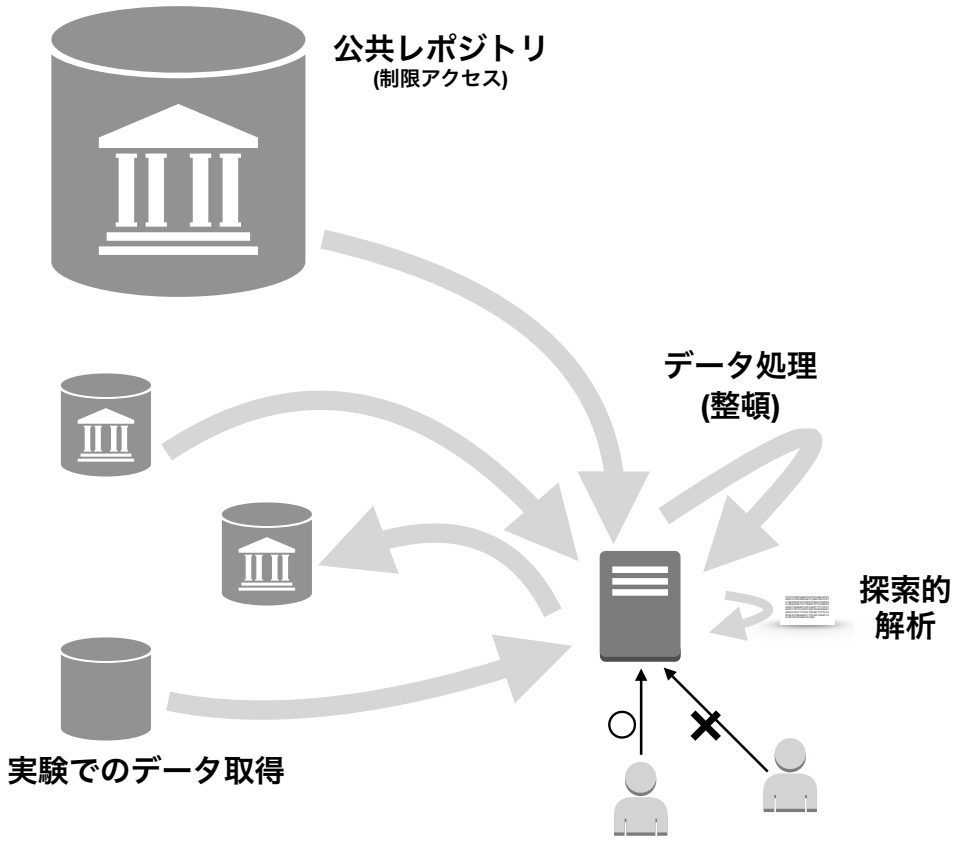
21

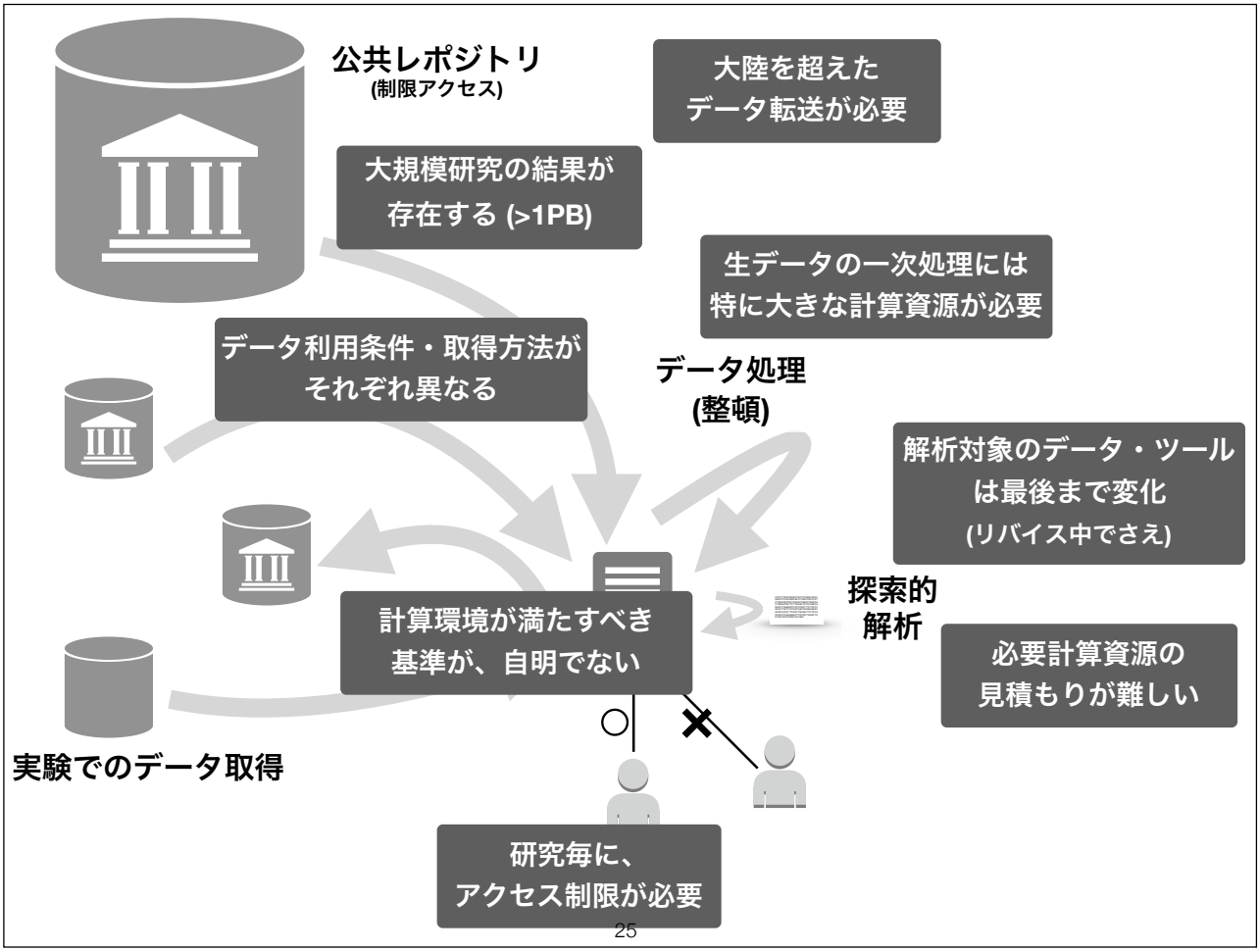
分類から見たデータのライフサイクル

- 生命科学では、論文に加えてデータ自体も重要な研究成果。再現性のみならず、次の研究に対する礎でもある。
- ゲノム・ゲノミクス研究では、データ処理 (整頓) 自体にも研究的要素が多く含まれる、整頓結果も重要な礎。
- ヒトを対象とする研究の場合に、倫理的配慮が必要な (場合のある) 場面
    - 自らの実験による測定
    - 公共レポジトリのデータ利用
    - 公共レポジトリへの登録

22

移送・処理から見たデータのライフサイクル





25

- 現場としては、個別・適切に進める (以外にない)
- 研究をより効果的に進めるには…?

  - データ取得・利用の標準化
  - 公開データの拡大・可用性拡大
  - 計算環境が満たすべき基準の明確化
    (+クラウド環境の適宜活用)

26

- ゲノム医療を進める（ゲノム情報をもっと活用する）ためには、**研究**を進めることが必要
- ヒトゲノム・ゲノミクス**研究**は、ヒトを対象にすることがどうしても必要
- **データを中心に、ヒトゲノミクス研究の流れを俯瞰**

移送・処理から見たデータのライフサイクル
分類から見たデータのライフサイクル