

血漿CGP検査を中心としたゲノム医療における 病院臨床検査部門の役割

The significant role of clinical laboratory in the hospital for the genomic and precise medicine focusing on plasma CGP testing

まつ した かず ゆき
松 下 一 之
Kazuyuki MATSUSHITA

<キーワード>

血漿 CGP 検査、ゲノム医療、次世代シーケンサー (next generation sequencing; NGS)、病院臨床検査部門、臨床検査 (専門) 医、臨床検査技師

はじめに

ゲノム医療に対する理解は、臨床検査に従事する全ての関係者に求められるようになってきている。本誌でも柿島らの既報がある¹⁾。2022年1月現在、がんゲノム、難病、生殖医療などの分野で次世代シーケンサー (next generation sequencing; NGS) を用いたゲノム医療に伴い、関連する個人情報保護法の改正や、遺伝情報差別の禁止に関連する法整備も議論されている。体細胞に発現する網羅的な解析は第一義的にはがん患者の治療薬剤の選択に用いられるが、生殖細胞系列遺伝子の病的バリエーションが2次所見として見いだされる場合もある。本稿では、2019年6月に保険収載されたがん遺伝子パネル (Cancer gene panel: CGP) 検査、特に血漿を用いたCGP検査について、病院検査室の役割や課題について概説する。ゲノム医療の推進のためには、病院臨床検査部門の役割は大きい。先行するがんゲノム医療、難病、生殖医療におけるゲノム医療についても整理して、関連する話題についても簡単に整理した。

I. 治療薬選択としてのCGP検査

2019年6月にがん組織を用いるCGP検査が保険

収載された。2021年8月には血漿中のcfDNA (cell free DNA) を用いたリキッドバイオプシー (Liquid CDx) も保険収載された (血漿CGP検査)。当院におけるCGP検査の推移を示す (図1)。近年は、非小細胞性肺癌に対するオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム、AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET* exon14)、卵巣癌に対する相同組み換え修復欠損を調べる my-Choice 診断システム (homologous recombination deficiency: HRD 検査)、固形癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の適応を調べる MSI (microsatellite instability) 検査などの保険収載されたコンパニオン検査も多い (図1)。これらを組み合わせて、ゲノム医療を臨床検査として医療機関で行うために必要な医療機関側の体制構築 (診療報酬、各診療科間の連携)、人材育成が課題となっている²⁾。

1. がん遺伝子パネル (CGP) 検査の医療実装と診療報酬

CGP 検査は臨床検査の観点から、分析 (検査) 前、分析 (検査)、分析 (検査) 後の3つのプロセスの精度管理 (内部精度管理および外部精度管理調査) が重要である^{2,3)}。検査精度を専門とする病院検査室の関与が必要なゆえである。CGP 検査は運用上の課題としては、例えば検査実施料 8,000 点、がん遺伝子パネル検査判断・説明料 48,000 点 (合計 56 万円) が2回に分けて保険請求されることが指摘されていた。これを受けて、2020年4月の保険改定では、前者は 44,000 点、後者は 12,000 点 (合計は 56 万円にかかわらず) となった。CGP 検査の判断・説明料には

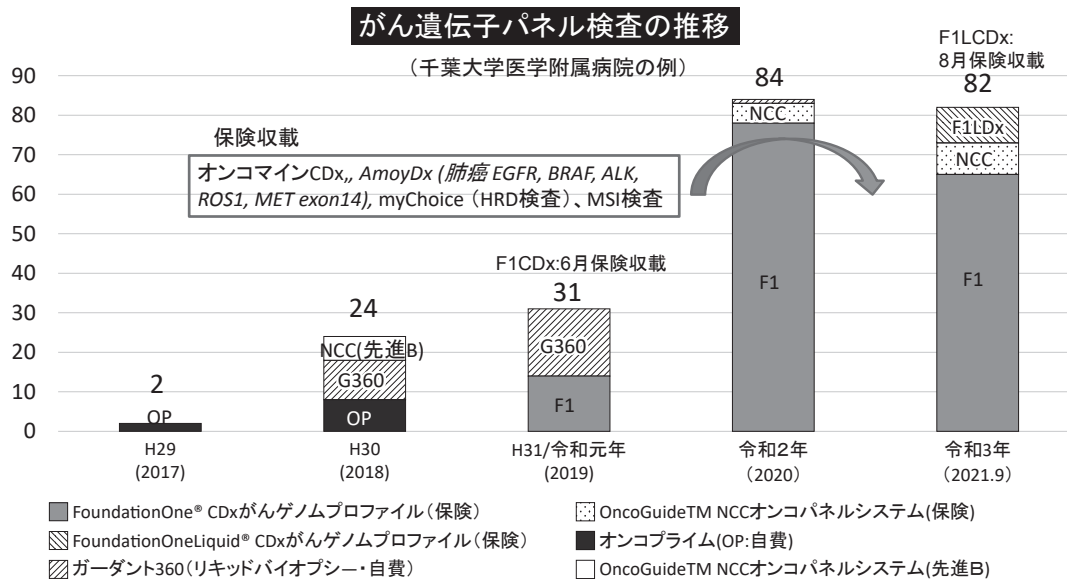


図1 がんCGP検査(組織CGP検査、血漿CGP検査)の実施例の推移(千葉大学医学部附属病院例)

2019年6月に、標準治療が終了見込みの難治固形癌や原発不明癌、希少癌などに対してがん組織を用いるCGP検査が保険収載された。2021年8月には血漿中のcell free DNAを用いた血漿CGP検査も保険収載された。当院におけるCGP検査の推移を示す。非小細胞性肺癌に対するオンコマインDx Target Test マルチCDxシステム、AmoyDx肺癌マルチ遺伝子PCRパネル(EGFR, ALK, ROS1, MET exon14)、卵巣癌に対する相同組み換え修復欠損を調べるmyChoice診断システム(homologous recombination deficiency検査)、固形癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の適応を調べるMSI(microsatellite instability)検査などの保険収載されたコンパニオン検査も多く使用されている。

EP(エキスパートパネルと呼ばれる専門家会議)の費用が含まれているがその施設負担の費用は一律ではなく、EP自体の標準化や第三者認定などの仕組みが求められている。

2. がん遺伝子パネル検査の精度保証と必要な人材育成と体制整備

がん治療分野では個別化医療、発症前診断、予防手術などの先制医療(発症前の医療介入)へとパラダイムシフトしている^{3,4)}。一方、CGP検査では、検査の標準化、検査室の評価、個人情報保護に関する倫理・法律の整備と遵守、第三者評価、国際標準との整合性、検査前試料(FFPE、リキッドバイオプシーなど)の精度保証等、国の統合データベース事業、AI(artificial intelligence)との連携など未整備の課題も多い^{2,3,5)}。国際標準のCGP検査を行うための人材育成や体制構築の整備が、病院検査室としても喫緊の課題である⁶⁻⁸⁾。

3. CGP検査における病院検査部門の役割 (千葉大学医学部附属病院(以下当院)例)

1) 臨床検査技師の役割

当院ではエキスパートパネル(EP)やEPのプレ

カンファレンス(プレEP)は、臨床検査技師が主体的な役割を担っている。検査にかかわる機関や部署が複数にまたがるため、事務処理が複雑で、検査の進行を随時情報共有するシステムを臨床検査技師が中心に整備した。具体的には、院内情報システムのPCのみで使用できるサイボウズデジエを用いたCGP検査管理システムを院内看護師と協力して立ち上げた。電子カルテ端末のPCからアクセス可能だが、病院情報システムとは独立したセキュリティとなっている。電子カルテを閲覧しながら活用できるため各診療科からアクセス可能であり、Excel管理よりもはるかに容易となった。本システムの構築により、週1回行われるEPの開催に必要な関係資料の作成、病院内外の関係者の連絡が円滑に行われるようになった。さらに、関係者が随時、進行状況を共有できるようになり、医療安全や相互の知識の向上に役立っている。当院では、2次所見に対する遺伝性腫瘍に対するマルチジーンパネルも臨床検査技師が立ち上げて運用している(表1)。

2) 臨床検査医・臨床遺伝医の役割

CGP検査における臨床検査医・臨床遺伝医の役割は検査診断を行うことである。例えば、自験例で血漿CGP検査を行った60代男性(膀胱癌)患者では、KRAS

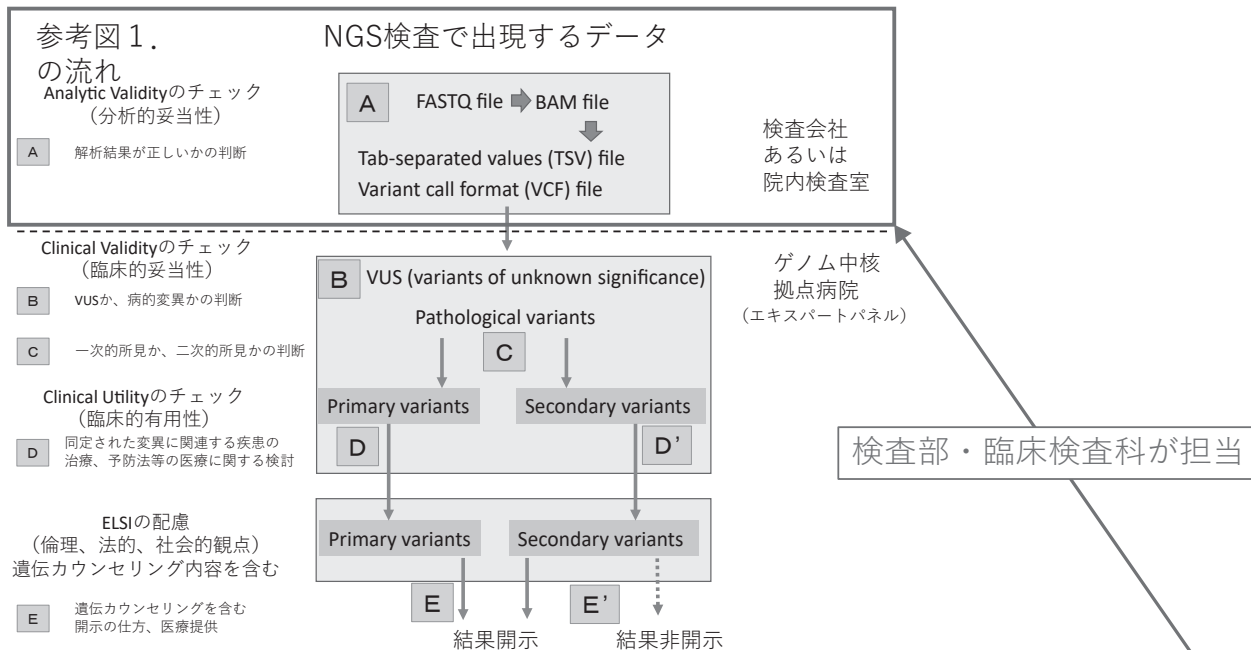
表 1 千葉大学病院の遺伝性腫瘍パネルの搭載 30 遺伝子

Name	Chromosome	Related syndrome
<i>APC</i>	chr.5	familial adenomatous polyposis syndrome (FAP) or attenuated familial adenomatous polyposis syndrome (AFAP)
<i>ATM</i>	chr.11	hereditary breast and pancreatic cancer risk
<i>BARD1</i>	chr.2	hereditary breast cancer risk
<i>BMPR1A</i>	chr.10	juvenile polyposis syndrome
<i>BRCA1</i>	chr.17	hereditary breast and ovarian cancer syndrome
<i>BRCA2</i>	chr.13	hereditary breast and ovarian cancer syndrome
<i>BRIP1</i>	chr.17	hereditary breast and ovarian cancer risk
<i>CDH1</i>	chr.16	hereditary diffuse gastric cancer syndrome
<i>CDK4</i>	chr.12	melanoma cancer syndrome
<i>CDKN2A</i>	chr.9	melanoma-pancreatic cancer syndrome
<i>CHEK2</i>	chr.22	hereditary breast, colorectal and prostate cancer risk
<i>EPCAM</i>	chr.2	Lynch syndrome
<i>GREM1</i>	chr.15	Hereditary Mixed Polyposis Syndrome
<i>MLH1</i>	chr.3	Lynch syndrome
<i>MSH2</i>	chr.2	Lynch syndrome
<i>MSH6</i>	chr.2	Lynch syndrome
<i>MUTYH</i>	chr.1	MUTYH-associated colon cancer risk/MUTYH-associated polyposis syndrome
<i>NBN</i>	chr.8	hereditary breast and prostate cancer risk
<i>PALB2</i>	chr.16	hereditary breast and pancreatic cancer risk
<i>PMS2</i>	chr.7	Lynch syndrome
<i>POLD1</i>	chr.19	polymerase proofreading-associated syndrome
<i>POLE</i>	chr.12	polymerase proofreading-associated syndrome
<i>PTEN</i>	chr.10	PTEN hamartoma tumor syndrome
<i>RAD51C</i>	chr.17	hereditary breast and ovarian cancer risk
<i>RAD51D</i>	chr.17	hereditary ovarian cancer risk
<i>SMAD4</i>	chr.18	juvenile polyposis syndrome
<i>STK11</i>	chr.19	Peutz-Jeghers syndrome
<i>TP53</i>	chr.17	Li-Fraumeni syndrome
<i>VHL</i>	chr.3	von Hippel-Lindau disease

G12R と *ARAF* P216L が検出された。*ARAF* P216L は結果報告書も C-CAT 調査報告書も VUS (variant of unknown significance) 判定であった。同一コドンで異なるアミノ酸に置換される *ARAF* P216A は、OncoKB において oncogenic に判定されており、MEK 阻害薬の適応となる。一般に膵癌においては *KRAS* 変異を有する膵癌が約 9 割とされており、*KRAS* 以外の Driver とは相互排他的であることが示唆されている (Lancet Oncol. 2020 Apr; 21 (4): 508-518.)。本症例では *KRAS* G12R も検出されており、変異アリル頻度 VAF (variant allele frequency) の比較から *ARAF* P216L がドライバー遺伝子と考えられた。また、*KRAS* G12R と *ARAF* P216A を有する脳腫瘍の histiocytic neoplasms に MEK 阻害薬を投与したところ CR となり、overall response rate は 89% と報告されていた (Eli L.Diamond et al, Nature 2019)。以上より、本症例では報告書では VUS であったが MEK 阻害剤が選択肢なる可能性があるため EP では判断した。このように、CGP 検査において臨床検査医・臨床遺伝医は薬剤選択の判断にも寄与している (図 2)⁹⁾。

また、CGP 検査において APC (Adenomatous Po-

lyposis Coli) 関連大腸ポリポージスの症例でシナニマス変異と考えられる *APC*: c.834G>A (シナニマス変異で p. Asn278=) を経験した。しかし、*APC*: c.834G>C の変異ではシナニマス変異ではなくスプライシング異常が文献報告されていたため、確定診断のために患者白血球由来の mRNA を調べたところスプライシング異常が確認された (図 3)¹⁰⁾。すなわち、ClinVar の表記 p.Asn278= は実際にはスプライシング変異により存在しない変異と考えられた。発現タンパク質はスプライシング変異により p.Asn278= ではなく、p.Asn276PhefsTer8 であると考えられる。別の遺伝子 *MLH1* exon15, c.1731G>A (p.Ser577=) は同様に exon15 の skip (欠失) が起こっているため、「p.Ser577=」という表記は誤解を生じる。以上より、エキソン-イントロンの接合部のエキソン側の最後のコドンのバリエーションは、シナニマス変異であってもスプライシング異常を起こして疾患の原因になる可能性があるため、検査医からの注意喚起が必要である。登録衛生検査所における報告書でも、ClinVar の記載のみでは見逃しにつながる可能性があり注意を要する。以上のように遺伝学的検査を実践する臨床検査技師、臨床検査医に



別表2. がんゲノム医療エキスパートパネル構成員と役割 ◎：中心となる構成員、○：議論に参加して欲しい構成員、△場合による

プロセス	がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針におけるエキスパートパネルの構成要件。II 2 1(2)②エ(*)はエキスパートパネル参加は要件ではないが望ましいと思われる)	(ア) がん薬物療法の専門家	(イ) 遺伝医療の専門家	(ウ) 遺伝カウンセリングの専門家	(エ) 病理医	(オ) がんゲノム医療の専門家*	(カ) ハイトイフォマティオン	(キ) 担当医	* 説明補助・遺伝カウンセリングに繋ぐ人	CRC	がん診療に携わる看護師	がん診療に携わる薬剤師	がん診療に携わる臨床検査技師・臨床検査医
	がんゲノム中核拠点要件	○	○	○	○	○	○	○	○				
A	解析結果が正しいかの判断	○			○	○	◎						○
B	VUS かの、病的変異かの判断	○	○	○		◎	○						
C	一次所見か、二次所見かの判断	○	◎	○	△*	○		○					
D	同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討	◎	○	○		○		○				○	
E	遺伝カウンセリングを含む開示の仕方、医療提供	○	○	◎		○		○	○		○		

*分子遺伝学やがんゲノム医療に関する知識を有する専門家
 *最初がん細胞のみしか調べない場合は、がん細胞の割合なども二次的所見の判断に必要

図2 CGP 検査における検査部・臨床検査科の役割

1. 検査部・臨床検査科では院内および外部委託検査(院外)の全ての検査の解析結果が正しいかの判断(医学的診断を伴う)を行う(主に臨床検査医や臨床遺伝医)。
2. ゲノム医療ではNGS検査するデータの分析的妥当性の確認(FASTQ→BAM→variant call format: VCF)と解析結果が正しいかの判断が必要となる。検査部・臨床検査科の医師が検査診断を担う。

出典:「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン」(国立研究開発法人 日本医療研究開発機構) (<https://www.amed.go.jp/content/000087773.pdf> 文献9)を一部改変

とっても遺伝医療や GC を理解する必要がある。

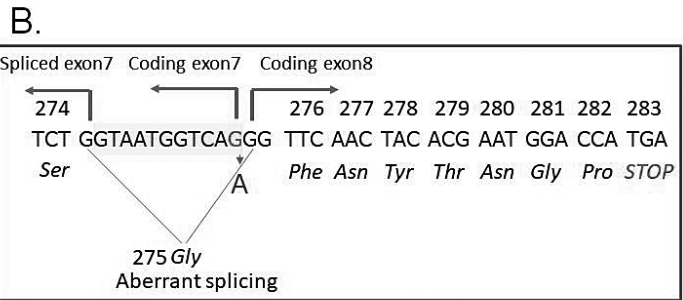
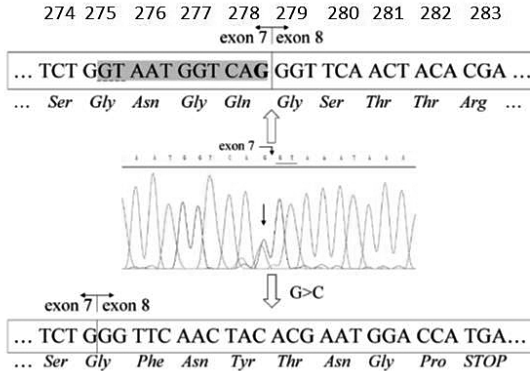
II. 二次的所見(特に遺伝性腫瘍)の取り扱いと遺伝カウンセリング(GC)の必要性

がんの CGP 検査では、家族性腫瘍、遺伝性疾患

の原因遺伝子変異が二次的所見 (secondary findings; SF) として認められることがある。そのため CGP 検査を行う際には、個人情報保護を含めて遺伝カウンセリング (GC) が必要である。GC は遺伝や検査の及ぼす影響や結果の解釈を促すよう分かりやすく説明し、クライアントが社会により適合でき

A. c.834G>A (DNAレベル)
 r.824_835del (RNAレベル)
 p.Asn276PhefsTer8 (蛋白質レベル)

APC: c.834G>A, p.Q278Qは実際にはスプライシング変異により p.Asn276PhefsTer8 となっていた。



Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families
 BMC Medicine 2008, 6:10 doi:10.1186/1741-7015-6-10
 Gunilla Kanter-Smolér

エキソン/イントロンの認識配列
 AG/GURAGU or YAG/G
 R=purine, A,G
 Y=pyrimidine, C, U

C. *MLH1* exon15, c.1731G>A(p.Ser577=)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/89857/?new_evidence=false

Interpretation:	Pathogenic
Review status:	☆☆☆ reviewed by expert panel
Submissions:	13 (Most recent: Nov 19, 2021)
Last evaluated:	Sep 5, 2013
Accession:	VCV000089857.16
Variation ID:	89857
Description:	single nucleotide variant

MLH1 exon15, c.1731G>A(p.Ser577=) は実際にはexon15のskip(欠失)が起こっている。

Variant details		
Conditions	NM_000249.4(<i>MLH1</i>):c.1731G>A (p.Ser577=)	
Gene(s)	Allele ID: 95331	
	Variant type: single nucleotide variant	
	Variant length: 1 bp	
	Cytogenetic location: 3p22.2	
	Genomic location: 3:37042331 (GRCh38) GRCh38 UCSC	
	3:37083822 (GRCh37) GRCh37 UCSC	
	HGVS:	
	Nucleotide	Protein
	NC_000003.11:g.37083822G>A	
	LRG_216:g.53982G>A	
	LRG_216t1:c.1731G>A	LRG_216p1:p.Ser577=
	... more HGVS	
	Protein change: -	
	Other names: p.S577S:TCG>TCA	
	Canonical SPDI: NC_000003.12:37042330:G:A	

Mangold E, et al. Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1,721 German families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Int J Cancer. 2005 Sep 20;116(5):692-702. doi: 10.1002/ijc.20863. PMID: 15849733.

図3 シナニマス変異がスプライシング異常を惹起した症例(千葉大学病院の症例)

- A. ClinVarに登録されているAPC: c.834G>A, p. Asn278= は実際にはスプライシング異常が起こっていた。
- B. 患者白血球由来mRNAを調べたところスプライシング異常が確認された。実際のタンパク質はスプライシング変異によりp.Asn278=ではなくp.Asn276PhefsTer8であると推定された。
- C. *MLH1* exon15, c.1731G>A (p.Ser577=) は同様に exon15の skip (欠失) が起こっておりエキソン-イントロンの接合部のエキソンのバリエーションはシナニマス変異であってもスプライシング異常を起こし疾患の原因になる可能性がある。

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/89857/?new_evidence=false)

るようにするプロセスを指す。自験例で血漿 CGP 検査を行った 20 代の大腸癌症例に、APC, T1267fs*9, 3799_3800insA が APC 関連大腸ポリポーシスの SF として検出された症例を経験した。本バリエーションは

ClinVar, MGenD, ExAc には登録がなく、検索した範囲では論文報告もなかったが、ACMG (American College of Medical Genetics : 米国遺伝学会) の基準から病的 (likely pathogenic 以上) と判断した。2 次

所見の対象疾患はACMGのactionable diseasesに分類された73遺伝子が参考になる¹¹⁾。千葉県では遺伝性腫瘍に対する病院内の診療科、地域医療機関の連携を形成している(図4)。SFやVUSへの対応は、治療法の有無、NGSデータ解析の方法やソフトウェアの標準化など、遺伝医療の専門家とバイオインフォマティシャンとの意見交換、診療科やクライアントへの説明方法など高度なスキルが求められる(図2, 3)。今後のゲノム医療には1)各医療機関から発生するキャンサーパネルをはじめとするゲノム情報の統合データベース化、2)電子カルテの臨床情報を構造化データベースにするシステムの各施設への導入、3)各医療機関から担当医、研究者レベルでアクセスできる安全性の確保された機能の構築などが求められる。そのためにはクリニカルバイオバンクを基盤とする基礎研究・TR(トランスレーショナル・リサーチ)の推進、がんゲノム検査体制の充実、臨床研究の推進が課題である(図5)。

Ⅲ. CGP検査に関連するガイドライン、倫理指針・法律

1. CGP検査を実施する際の留意点

CGP検査においては、遺伝学的検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的・社会

的意義の4つを常に考慮する必要がある。その理由は、これら4つの視点を欠いた遺伝学的検査は、被験者に不利益、もしくはリスクを与える可能性が生じ、倫理原則に反するからである。

1) 遺伝情報差別の禁止

個人またはその家族のゲノムや遺伝子が、実際にまたは予測的に、正常ゲノムや遺伝子とは異なっているという理由で、健常人として生活している人が差別を受けることと定義されている。こうした差別が医療保険、生命保険、雇用などで顕在化する事態が懸念され、米国では法的にこうした遺伝的背景による差別を禁止する法律、遺伝情報差別禁止法：Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA)が2008年に制定され、遺伝情報の取得(acquisition of genetic information)が禁止されている。日本でも関連する法律の必要性が議論されている(図6)。

2) インフォームドコンセント(IC)と遺伝情報管理

遺伝学的検査を実施する場合には、事前にクライアントから当該検査に関するICを得る必要がある。すなわち、自己決定できる能力を持つ成人の場合、遺伝学的検査に先立ってGCを含む適正な説明がなされ、自由意志による同意を得なければ検査を行うべきではない。事前説明には個人情報や遺伝情報の保護に関する説明も含まれる。遺伝情報とは遺伝学的検査により、DNA、RNA、染色体、タンパク質(ペ

年に2回の研究会を開催。県内における一般病院へ向けて連携を目指した啓発活動を定期的に行っている。

- 遺伝性腫瘍の専門家を招聘して特別講演を依頼。
- また、遺伝性疾患に関わる医師、看護師、カウンセラー、検査技師などによる発表が行われ、内容は多岐にわたる。

(テーマ例)

- ・がんゲノム医療におけるOJTによる看護師教育
- ・ゲノム医療におけるHBOC診療への取組み・課題
- ・ゲノム医療時代における遺伝性腫瘍への取組み・課題 etc.

第8回
千葉県リンチ症候群・HBOC対策協議会
テーマ：がんゲノム医療と遺伝性腫瘍

日時 2022年1月18日(火) 18:00-19:30

WEB中継開催 千葉大学医学部附属病院
〒260-8677 千葉市中央区幸島1-8-1 TEL: 043-226-2324

WEBINERでライブ配信します。ご質問などはチャットからお願いします。
視聴をご希望の方は、2022年1月15日までに: 松下kmatsu@faculty.chiba-u.jp
までご連絡ください。URLをお知らせします(無料です)。

18:00~18:05 開会のあいさつ
松原 久裕 千葉大学大学院医学研究科 医学研究部長
先端応用外科学

コーディネーター 松下一之 千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部・がんゲノムセンター
18:05~18:45

第1部
特別講演 「がんゲノム医療と遺伝性腫瘍診療の現状と課題」
講師：井本 逸勢先生
(愛知県がんセンター 研究所長)

18:45~19:00

第2部
当事者の発言 「リンチ症候群と診断されて」
本村のり子様 (リンチ症候群患者家族会)
代読 田邊亜純 (がん看護専門看護師)

19:00~19:30

第3部
当事者の発言 参加者によるWEBでの意見交換 (藤澤陽子)
看護師・認定遺伝カウンセラーの役割を中心に

19:05~19:20 閉会のあいさつ
板木 透 千葉大学大学院医学研究科 先端応用外科学

図4 地域の対策協議会による啓発活動

千葉県内の病院関係者、企業、学生などを中心に遺伝性腫瘍(リンチ症候群やHBOCなど)への対応や課題について情報共有している。年に2回の研究会を開催。県内における一般病院へ向けて連携を目指した啓発活動を行っている。

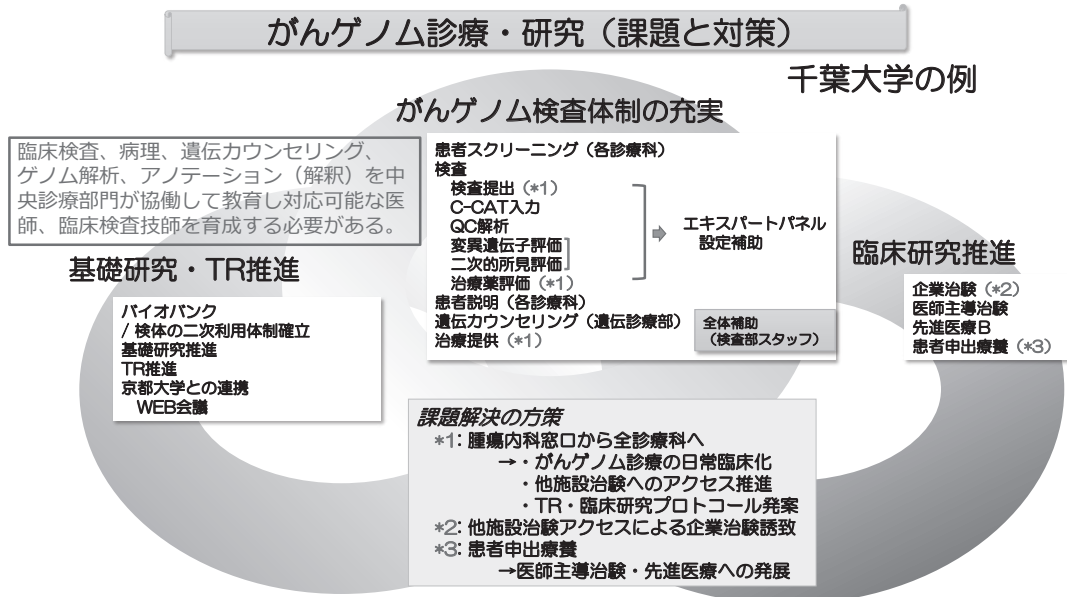


図5 がんゲノム診療・研究の課題と対策（千葉大学の例）

がんゲノム検査体制の充実、基礎研究・TR推進、臨床研究推進の3つをバランス良く進める必要がある。そのためには臨床検査、病理、遺伝カウンセリング、ゲノム解析、アノテーション（バリエーションの解釈）を中央診療部門が協働して教育し対応可能な医師、臨床検査技師を育成する必要がある。

<p>1. 臨床検査改善修正法案（CLIA）</p> <p>Clinical Laboratory Improvement Amendmentsは1988年に米国連邦政府が法律として制定 検査の難易度分類を規定（waived, moderate, high complexity）</p> <p>米国では精密医療、ゲノム医療を推進するために臨床検査室（検査医、検査技師の役割）の整備を最初に行った。 米国の検査室は検体検査、病理、ゲノム医療、臨床遺伝（遺伝カウンセリング）、バイオインフォマティクスが一体化。</p> <p>2. 医療保険の携行性と責任に関する法律（HIPAA）</p> <p>1996年にHIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996;医療保険の携行性と責任に関する法律）が制定。 HIPAAにより、米国DHHS（保健社会福祉省）は健康情報に関するプライバシールール及びセキュリティルールを策定</p> <p>3. 遺伝情報差別禁止法(GINA)</p> <p>Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA) 遺伝情報の取得（acquisition of genetic information）の禁止</p> <p>4. 医療情報技術における説明責任に関する法律(HITECH)</p> <p>個人を特定できる健康情報の使用、開示、および保護の要件を確立する一連の米国の医療法（2009年） Cloud Security Alliance Health Information Management Working Groupよりリリースされている「CSA Cloud Bytes: An Overview of the HIPAA Omnibus Rule」（2013年6月）。 漏えい発生時の通知基準の改正、電子健康記録（EHR）に含まれる情報に対する患者のアクセス、事業提携者（BA: Business Associates）および下請け事業者に対する規制など。</p>

図6 ゲノム医療・精密医療を見据えた戦略と関連する法律（米国の例）

1. 臨床検査改善修正法案 (CLIA)
 2. 医療保険の携行性と責任に関する法律 (HIPAA)
 3. 遺伝情報差別禁止法 (GINA)
 4. 医療情報技術における説明責任に関する法律 (HITECH)
- の4つが重要である。米国では精密医療、ゲノム医療を推進するために臨床検査室（検査医、検査技師の役割）の整備を1988年に行っている。米国の検査室（CLIAラボ）では検体検査、病理、ゲノム医療、臨床遺伝（遺伝カウンセリング）、バイオインフォマティクスの一体化がすすんでいる。

プチドを含む)、代謝産物などから直接得られる様々な医療情報（いわゆるオミックス情報）のほか、家族歴など疾患の存在を推定し得る家系情報も含まれる。これらのゲノム情報は電子カルテなどの診療情報と併せてリアルワールドデータ（RWD, real world

data）と呼ばれ Precision medicine（精密かつ再現性の高い適正・層別化医療）に利用されている。以上を踏まえて、AMED 小杉班「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」⁵⁾ のリストは ACMG の73 遺伝子のうち、国内のガイドラインの現状に

合わせて遺伝性腫瘍の原因遺伝子に絞ったものを整理して公開している⁹⁾。本提言は、臨床検査として実施される NGS 等を用いた生殖細胞系列を含む網羅的遺伝学的検査の際の対応を目的としている。臨床検査として行われる CGP 検査や臨床研究として行われた生殖細胞系列遺伝子の全エクソーム解析等が実施される際には、臨床的に有用な SF の結果をわかりやすく患者や家族に説明するスキル (GC など) が求められる。EP での検討事項に含まれるが SF の結果説明には、発端者 (がん罹患者) や未発症者の家系員に対する説明が必要となる。

2. CGP 検査に関連するガイドライン

遺伝子関連検査に関連する法律として「医療法等の一部を改正する法律」と「個人情報の保護に関する法律 (以下、個人情報保護法)」は 2017 年 5 月 30 日に一部改正され、同年 6 月 14 日に「医療法等の一部を改正する法律」が公布され 2018 年 12 月に施行された。「医療法等の一部を改正する法律」では、「遺伝子関連検査・染色体検査」が臨床検査であることが明記され、「遺伝子関連検査・染色体検査」の精度保証が厳密に求められることになった^{12, 13)}。病院内における検査のみならず、外部委託検査の精度管理も本法律で規定されている。例えば、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会・2011 年)¹⁴⁾では、遺伝学的検査・診断に際して必要に応じて GC を実施することが記載されている。がんゲノム医療が 10 年前と比較しても急速に進み、当時では想定されていなかった生殖細胞系列と体細胞系列遺伝子を同時に調べる CGP 検査や胚細胞系列遺伝子の病的変異がコンパニオン診断に用いられるようになった。そのためこれまでの遺伝情報を特別 (例外的) に扱う遺伝子例外主義は診療科間の情報共有に支障をきたすようになり、近年見直しの議論が開始されている。さらに 2021 年には「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年 4 月施行、以下ゲノム指針)¹⁵⁾、「個人情報保護法」の改正に伴うゲノム指針および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(以下、医学系指針)¹⁶⁾が発展的に統合されて、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」¹⁷⁾が策定された。CGP 検査も遺伝医学関連 10 学会から共同で出された「遺伝学的検査に関するガイドライ

ン」(2003 年)¹⁸⁾を遵守する必要がある。これまでの経緯は「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹⁸⁾(遺伝医学関連 10 学会が作成、2003 年 8 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」¹⁸⁾(日本医学会、2011 年 2 月)、および「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」¹⁹⁾(検査関連 3 学会、2012 年 7 月改定)に詳述されている。

1) 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会、2011 年)¹⁴⁾

単一遺伝子疾患や多因子疾患の発症に関わる遺伝要因の解明や、薬物応答に係る個体差 (PGx など) に関する結果の解釈や患者への伝え方についてのガイドラインである。「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」では、遺伝学的検査・診断の際にどのような点に配慮する必要があるかについて記載されている。別途、研究として行われる遺伝学的検査は臨床研究法など、研究に関する指針に則って実施する必要がある。本ガイドラインの主な対象は、遺伝学的検査 (DNA/RNA 検査)、染色体検査等と、それらの検査結果に基づいて行われる診断である。患者の診断を目的とした検査、保因者 (あるいは保有者) 検査、発症前検査、PGx、出生前検査 (NIPT を含む)、先天代謝異常症等に関する新生児マススクリーニングなどが含まれる。本ガイドラインは策定から 10 年が経過しており、2022 年度に改訂版が公開される予定である。

遺伝情報には次のような特性があり、これらの特性を十分考慮する必要がある。

- ・生涯変化しないこと。
- ・血縁者間で一部共有されていること。
- ・血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること。
- ・非発症保因者 (将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者) の診断ができる場合があること。
- ・発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること。
- ・出生前診断に利用できる場合があること。
- ・不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

2) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (いわゆる「ゲノム指針」)¹⁵⁾

本「ゲノム指針」は、国際連合教育科学文化機関(ユネスコ)の「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」等を踏まえて策定された「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(平成12年6月14日科学技術会議生命倫理委員会取りまとめ)に示された原則に基づき策定された。また、「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」(平成12年(2000年)4月28日厚生科学審議会先端医療技術評価部会取りまとめ)、ユネスコの「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」、個人情報の保護に関する法律(平成15年(2003年)法律第57号)等を踏まえ、ヒトゲノム・遺伝子解析研究一般に適用されるべき倫理指針として、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の3省共同で作成された。

3) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(いわゆる「医学系指針」)¹⁶⁾

研究者が人間の尊厳及び人権を守るとともに、適正かつ円滑に研究を行うことができるよう、日本国憲法、我が国における個人情報の保護に関する諸法令及び世界医師会によるヘルシンキ宣言等に示された倫理規範も踏まえ、「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)をそれぞれ定めてきた。2021年には、下記に述べるように「ゲノム指針」が「医学系指針」に統合された。

4) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(以下「生命・医学系指針」、いわゆる「統合指針」)について¹⁷⁾

2020年11月、厚生科学審議会(科学技術部会ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針に関する専門委員会)における「医学研究等に係る倫理指針の見直しに関する合同会議」で、両者(「ゲノム指針」と「医学系指針」)を統合した指針「生命・医学系指針」が制定された(令和3年3月23日)。これに伴い両指針(「ゲノム指針」と「医学系指針」)は令和3年6月30日をもって廃止された。

5) 個人情報保護法

上述した「生命・医学系指針」の改正の背景には「個人情報の保護に関する法律」の改正議論がある。すなわち医療・医学における個人情報保護(以下、

個人情報法)に関連する指針やガイドラインの改正が進められ、2017年5月には全て施行された。なかでも個人情報の利用に関しては、一定の条件を満たしている場合には個別同意を得ない「オプトアウト(利用目的等を本人に通知又は公開し、拒否の機会を担保すること)」での利用が認められたことは重要である¹⁸⁾。日本の個人情報の特徴は、所属機関の設置主体によって適用される法律が変わることである。例えば、私立大学や民間病院は個人情報法、国立大学や国立研究開発法人は「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」、行政機関や国立研究所は「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」が適用となる。加えて、公立大学や公立病院に対しては各自治体の個人情報保護条例が適用となり、自治体ごとに多様な条例が存在し、「いわゆる2000個問題」といわれる複雑な状況となっている¹⁹⁾。そのため医療、医学分野では個人情報法の立法化は見送られ、関係省庁等によるガイドラインでの対応が行われることになった。一方、医療・介護の提供に関しては「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ドライン」が2004年に策定され、医学研究に関しては各種倫理指針の改正が進められた結果「生命・医学系指針」が作成された(上述)。現在、下記の6項目に関する「個人情報の保護に関する法律等の一部を改正する法律」(2020年6月12日公布)は2022年4月から全面施行される予定である。

1. 個人の権利の拡充など
2. 事業者の守るべき責務が追加
3. 企業の特定分野(部門)を対象とする認定団体を認定できる
4. データ利活用の推進
5. ペナルティ(法定刑)の強化
6. 外国事業者への罰則追加など

以上の6項目が改正された。このように医療者や研究者が個人情報法や研究指針、関連省庁のガイドラインの内容を正確に理解することは容易ではないが、遺伝学的検査の実践には最新の情報を正しく理解する必要がある。

IV. 治療効果判定・再発予測

がんの血漿CGP検査では検体採取が容易であり、

採取時点における腫瘍の遺伝子異常の情報の取得可能・結果判明までの時間が短いなどの利点がある²⁰⁾。一方、腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある。また組織検体に比べると偽陰性が高いとされる²⁰⁾。その理由は加齢に伴いクローン性造血(CHIP; clonal hematopoiesis of indeterminate potential)による偽陽性も一因である。血漿中のcfDNA (cell-free DNA)にはctDNA (circulating tumor DNA)以外にもモザイク性の遺伝子変化を有するDNAが含まれている。血漿CGP検査課題として白血球や骨髄細胞由来のクローン性造血(CHIP; clonal hematopoiesis of indeterminate potential)が挙げられる。その他、コピー数変化、および遺伝子融合の評価が困難な場合がある²⁰⁾。血漿CGP検査は、診断から治療方針の決定等の様々な目的に応じて使用されている(Nat Rev Cancer, 17(4), 223-238 Apr2017)。がんの治療経過において、薬剤耐性変化や二次的変異の出現が想定される場合には、複数回の検査実施が最適な治療につながる事が報告されているが、現時点では保険上1人につき1回しか検査が実施できない。

V. 非がん領域のゲノム医療への展開

1. 着床前診断

着床前診断(PGT: Preimplantation genetic testing for aneuploidy)は体外受精で得た受精卵の胚盤胞から数個(5-6個)の細胞を採取し、染色体検査、またはNGSを用いたゲノム解析により遺伝性疾患を診断する手技である。PGT-A (aneuploidy), PGT-SR (Structural Rearrangements), PGT-M (monogenic defect)の3種類ある。一般に前2者は不妊治療、PGT-Mは単一遺伝病の診断に用いられる。PGTにより受精卵を選出し、それを母体子宮内に戻して着床(妊娠)させることが可能であり、中絶を回避することができる。2022年には現在は自費で行われている不妊治療の一部が保険収載される予定である。これらの技術の分析的妥当性や胚盤胞モザイクの可能性、あるいは受託する登録衛生検査の精度管理、報告書の書き方、解釈などが課題となっている。そのため現在、PGTに関して精度管理や倫理を含めて、生殖医療、小児科、倫理の専門家、検査関係

者で議論されている。

2. 出生前検査(診断)

出生前検査(診断)とは、絨毛、羊水、羊水細胞などを用いて胎児の遺伝学的または先天的障害の有無を知る目的で行われる染色体検査、生化学的検査、細胞学的検査などを指す。無侵襲的出生前遺伝学的検査(Noninvasive prenatal genetic testing; NIPT)は、次世代DNAシーケンサーを用いて胎児の染色体(13, 18, 21番)トリソミーのみを母体末梢血由来のcell free DNAを用いて調べるリキッドバイオプシーによる非確定検査(自費)である。なお、着床前検査や出生前検査の際に議論される「疾患の重篤性」については様々な考え方が異なるため、実施にあたっては各施設における倫理委員会の判断など、GCが行える施設への紹介が望ましい。

3. マイクロアレイ染色体検査

現在の染色体検査は、染色体標本を顕微鏡で観察し染色体の数的異常や構造異常を検出し、国際規約に準じて染色体異常の有無を解析する。構造異常は転座や部分欠失、付加染色体など多彩であり通常のG-band法では検出困難な場合がある。アレイCGH (comparative genomic hybridization)法は微細な染色体異常の網羅的解析が可能である。アレイCGH検査は、全血から抽出したゲノムDNAのコピー数変化(CNV: Copy Number Variations)およびコピー数変化のないヘテロ接合性の喪失の検出を目的としている。

4. 発症前診断

同じ常染色体優性(顕性)遺伝性疾患であっても、例えば脊髄小脳変性症のような治療法のないケースや、家族性(遺伝性)腫瘍など治療法のある(actionable)疾患では発症前診断の意味合いは大きく異なる。発症予防や治療が困難な場合でも、本人の希望があり、理解力も良好である場合にはGCを行ったうえで検査を行う場合もある。その際には、家族などへの影響も十分に配慮する必要がある。遺伝性腫瘍では発症前の予防手術が保険診療で行える場合もある。

5. 易罹患性検査（疾患感受性検査、素因検査、体質検査）

生活習慣病（がん、成人病など）で利用される検査で、一般に複数の遺伝子が関与する多因子遺伝病である。近年、DTC（direct-to-consumer）遺伝子検査は消費者と企業の間でGCを行わずに行われている場合がある。また近年、DTC検査としてヒトゲノムと疾患の関係をPolygenic risk score（PRS）の評価する試みがある。そのため、医療機関を介さずに行われるDTC遺伝子検査に関する何らかのルール（検体の海外への流出を含む）の必要性が議論されている。PRSは個人の遺伝子バリエーションを用いて特定の疾患を発症する遺伝的リスクを評価するものである。プレジジョンメディシンとしてPRSを医療実装するためにはデータベースの構築などさらなる検討が必要である。

6. 非がん領域のゲノム医療における病院検査部門の役割

基本的には、検査の分析的妥当性の確保における役割はがんゲノム医療と同じである。非がん領域の場合には、難病、生殖医療分野などのそれぞれの専門家がアノテーションを含めた検査診断に関与する必要がある。ゲノム医療は、総合的な領域であり、

特に血漿を用いたCGP検査では血液検査や遺伝子関連検査に習熟した臨床検査、臨床検査技師の主体的な参画が求められる。

おわりに

医療ビッグデータを用いた医療では、これまでの因果律に基づく医療とは大きく異なった、確率・統計情報に基づく意思決定が必要となる。そのために、関係するすべての医療者、患者、家族にはわかりやすいメリットやデメリットの説明、限界などについて理解が求められる。つまり、がんゲノム医療は因果律の医療から確率・統計の医療（SDM: shared decision makingによる意思決定の必要性）、さらにはSelf Decision with Supportへと変化している。広く開かれた生体試料・データベース利用により企業側へも知財的利益を供して産学連携を活性化し、バイオバンク維持やクリニカルシーケンス費用はもとより、医師・医学研究者以外のリサーチコンシェルジェ、医療技術者、バイオインフォマティクス等の人材雇用を行い、公的競争的研究資金に依存しない自律的なプロジェクトの継続を行うエコシステム（無理のない円滑な検査体制）が産学官で模索されている（図7）。本稿で解説した血漿CGP検査では、DNA量が少ないあるいは品質上の問題など、検体

臨床検査部門Laboratory Departmentの役割を明確化する必要 CLIAラボ化→病理、ゲノム、遺伝、バイオインフォマティクスとの連携が必要 電子カルテなどのシステム上でも可

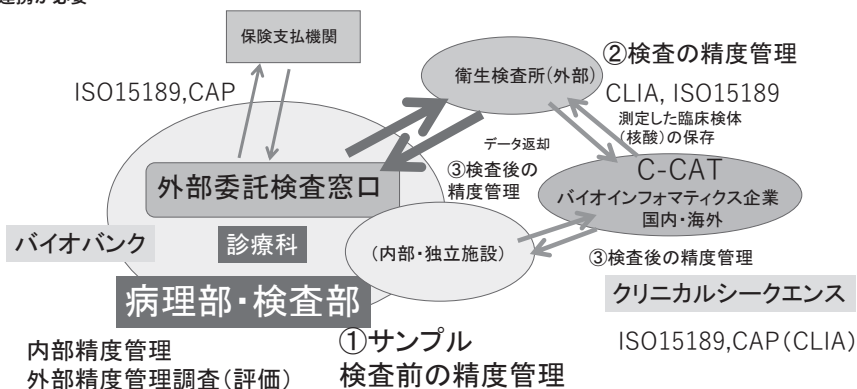


図7 ゲノム医療の精度管理には検体管理の標準化・一元管理が必要

広く開かれた生体試料・データベース利用により企業側へも知財的利益を供して産学連携を活性化し、バイオバンク維持やクリニカルシーケンス費用はもとより、医師・医学研究者以外のリサーチコンシェルジェ、医療技術者、バイオインフォマティクス等の人材雇用を行い、公的競争的研究資金に依存しない自律的なプロジェクトの継続を行うエコシステムが産学官で模索されている。今後のゲノム医療には病院内に検査の窓口の一元化や標準化が必要である。臨床検査部門の役割を明確化し、CLIAラボのように検査、病理、ゲノム、遺伝、バイオインフォマティクスとのさらなる連携の推進が求められる。

1. 日本における医療情報の共有状況。
病院内利用(事務処理)の段階。医師業務-患者サービスは発展途上。
病院間・患者アクセス、データ2次利用にはHL7などの標準化システムの導入が必要。
臨床検査、病理、臨床遺伝(遺伝カウンセリング)、ゲノム、バイオインフォマティクスの人材育成。
2. 国際標準、諸外国の状況。
米国(HIPAA、HITECH、GINA、CLIAなどの関連法が整備)。HL7 FHIRの導入。EPIC, Cerner。
諸外国もインセンティブと強制施策(罰則規定含む)の組み合わせ。HL7 FHIRの導入。
日本では改正個人情報保護法、改正医療法。出口より入口規制。HL7 FHIRの導入未。
3. 標準化が必要な情報の選択。
病名、検査、処方3つの標準化コードが必須。厳選した必要項目の抽出。HL7 FHIRの導入。
4. 2次利用の方法。
世界的に電子化された診療データを用いる新しい形の治験が模索されている
HL7 FHIRと検査データを親和性を高める(コード化、項目の抽出)→EPIC, Cernerを参考にする?

図8 ゲノム医療推進・医療情報等の共有と標準化への道筋と課題

1. 日本における医療情報の共有状況、2. 国際標準、諸外国の状況、3. 標準化が必要な情報の選択、
4. 2次利用の方法などを可能とする電子カルテシステムやPHR (personal health record) などの開発も急務である(本文参照)。

が不良となった場合の対応も課題である。そのためには、今後のゲノム医療には病院内に検査窓口の一元化や標準化が必要である(図7)。臨床検査部門の役割を明確化し、CLIA ラボのように検査、病理、ゲノム、遺伝、バイオインフォマティクスとの連携が一体化されることが望ましい(図7)。ゲノム医療推進・医療情報等の共有と標準化への道筋と課題としては、1. 日本における医療情報の共有状況、2. 国際標準、諸外国の状況、3. 標準化が必要な情報の選択、4. 2次利用の方法などを可能とする電子カルテシステムやPHR (personal health record) などの開発も急務となっている(図8)。1. 国内では医療情報は病院内利用(事務処理)の段階である。今後の医師業務-患者サービスの発展が望まれる。病院間・患者アクセス、データ2次利用には、国際的な電子カルテシステムであるHL7などの標準化システムの導入が必要である。臨床検査、病理、臨床遺伝(遺伝カウンセリング)、ゲノム、バイオインフォマティクスの人材育成が重要である。2. 米国ではHIPAA、HITECH、GINA、CLIAなどの関連法が整備されている。HL7 FHIR(ファイア)の導入も進んでいる(図6)。米国の電子カルテベンダーEPIC、CernerなどではPHRとEHR(電子カルテの医療情報)の連携推進が行われている。3. 情報の共有化には病名、検査、処方の3つの標準化コードが必須である。そのため厳選した必要項目の抽出を行う必要がありHL7 FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) の導入も考慮する。4. 医療情報の今後の利活

用のためには、HL7 FHIRと検査データを親和性を高める(コード化、項目の抽出)必要がある(図8)。

謝 辞

本稿をまとめるにあたり、千葉大学医学部附属病院検査部、遺伝子診療部、がんゲノムセンター、がん看護専門看護師の関係者にご協力いただきました。感謝を申し上げます。

文 献

- 1) 柿島裕樹ら。がん関連におけるリキッドバイオプシーの現状と包括的ゲノムプロファイリング。臨床検査アップデート58。モダンメディア。第67巻、6号。12-15.2021。
- 2) 松下一之。「がん遺伝子パネル検査」。検体検査の品質・精度確保の基準の手引き。Medical Technology. Vol.46, No.13, 1370-1371, 2018。
- 3) 臨床検査振興協議会。がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第2.0版)：2019年5月31日。http://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf(引用2022/1/26)
- 4) がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針の一部改正について。健発0719第3号令和元年7月19日。厚生労働省健康局長発布。
- 5) 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第5版(平成29年5月、厚生労働省)。
- 6) 松下一之。「In silico創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術」In silico創薬におけるシステム・データベース構築とビッグデータ活用の実例-遺伝子関連検査と医療ビッグデータ構築の現状と今後。技術情報協会・発刊書籍(2018.1.31発刊)407-416。

- 7) 医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン 第2版(平成24年10月、経済産業省)。
- 8) 松下一之。「ゲノム解析技術の進歩と臨床検査への応用」。医学のあゆみ Vol.263, 991-998, 2017.
- 9) 「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン—その1: がんゲノム検査を中心に(改訂第3版)」(国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)のゲノム創薬基盤推進研究事業。「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」研究代表者、小杉眞司)
<https://www.amed.go.jp/content/000087773.pdf>(引用2021/12/21)
- 10) Gunilla Kanter-Smoler., et al, Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. BMC Medicine, 2008; 6-10
<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)
- 11) Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Aug; 23(8): 1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3. Epub 2021 May 20. Erratum in: Genet Med. 2021 Aug 3; PMID: 34012068.
- 12) 遺伝学的検査受託に関する倫理指針。一般社団法人日本衛生検査所協会、遺伝子関連検査受託倫理審査委員会編。<http://www.jrcla.or.jp/info/info/281207.pdf>がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料 Ver 1.0(2021年8月16日)
<https://www.amed.go.jp/content/000087774.pdf>(引用2022/1/26)
- 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会編。<http://www.jrcla.or.jp/info/info/310315.pdf> (引用2022/1/26)
- 13) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月。<https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>(引用2021/12/21)。
- 14) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針。平成13年3月29日(平成16年12月28日全部改正)(平成17年6月29日一部改正)(平成20年12月1日一部改正)文部科学省、厚生労働省、経済産業省。
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000169183.pdf>(引用2021/12/21)。
- 15) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針。平成26年12月22日(平成29年2月28日一部改正)。文部科学省、厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153339.pdf>(2021/12/21)
- 16) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の制定について。
https://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/mext_00525.html(令和3年3月23日)(引用2021/12/21)
- 17) 田代志門, 藤原康弘。個人情報保護法改正と研究倫理指針—「学術研究の用に供する」とは。【第58回日本小児血液・がん学会学術集会】教育講演2: 倫理指針改訂
- 18) The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology vol. 54(5): 279-286, 2017.
- 19) 血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言
 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会、3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース。令和3年1月20日。http://www.jsco.or.jp/jpn/user_data/upload/File/20210120.pdf(引用2022/1/5)。