

第 10 回 吹田市遺伝子情報保護連絡会 議事概要

1 開催日時

平成 30 年（2018 年）2 月 19 日（月） 午後 2 時 00 分から午後 2 時 45 分まで

2 開催場所

吹田市役所 高層棟 4 階 特別応接室

3 出席委員

宮本恵宏委員、川西克幸委員、谷口隆委員、田中穰委員、藤原俊介委員

4 欠席委員

森正樹委員、春藤尚久委員

5 市出席者

地域医療・保健施策担当理事 石田就平、健康医療審議監 舟津謙一、
健康医療部次長 山本重喜、地域医療推進室参事 安宅千枝、
地域医療推進室主幹 濱本利美、地域医療推進室主査 宮下昌也

6 案件

- (1) 高齢期脳内 β アミロイド蓄積に関する国際比較とアミロイド蓄積に関する食事因子の解明について
- (2) その他

7 議事の概要 別紙のとおり

事務局

定刻が参りましたので、ただ今から、第10回吹田市遺伝子情報保護連絡会を、開催させていただきます。先月にも本連絡会を開催させていただいたところですが、本日も大変お忙しいところお集まりいただきまして、誠にありがとうございます。

まず、本連絡会の趣旨につきまして、参考資料を用いて御説明したいと思います。本連絡会は、過去、平成12年に国立循環器病研究センターが受診者の同意のないまま遺伝子解析をされたという件を受けまして、参考資料の規約の第1条にもありますとおり、遺伝子解析や情報の管理が、市民理解のもとに行われるよう、遺伝子情報の保護の観点から解析機関も含めて情報交換を行い、市民との信頼関係のもと予防医学の進歩に寄与することを目的として設置をしているものです。

本連絡会で話し合われる内容につきましては、第3条に規定しておりますが、国立循環器病研究センター及び大阪大学において、集団健診などで市民を対象とする遺伝子解析研究を行うことが倫理委員会で決定した場合には、その都度その研究内容について本連絡会で御報告いただき、本人同意の確認や、解析する遺伝子の確認、また遺伝子情報保護についての措置、解析結果が別の用途に用いられないか、ということなどについて、意見交換をいただき、それぞれについて確認させていただく機会とさせていただいております。

平成22年度末にポストニレミアムゲノム研究が終了して以降は、新たな遺伝子解析を伴う研究の実施がなく、毎年、期間を超えて保管された遺伝子試料に関する現状報告を案件として年1回開催させていただいてきましたが、この度、国立循環器病研究センターにおいて新たな遺伝子解析を伴う研究をされるということで、改めて本連絡会の趣旨について御説明させていただきました。

それでは、まず初めに、配布資料の確認をさせていただきます。

一 配付資料の確認

事務局：

なお、大阪大学の森委員につきましては、本日御欠席の旨、御連絡をいただいております。また、春藤委員につきましても、公務のため欠席をさせていただきます。

次に、連絡会の傍聴について御説明いたします。吹田市情報公開条例におきまして、審議会等の会議は原則として公開することとなっております。また、吹田市遺伝子情報保護連絡会の会議の傍聴に関する事務取扱要領に則り、本日の案件につきましては、公開して差し支えないと判断いたしております。本日の連絡会につきましては、傍聴希望者がいらっしゃらないことを御報告いたします。

なお、本連絡会の内容につきましては、終了後ホームページでの公開を予定しております。議事要旨作成のため、録音させていただきますことを御了承ください。

事務局 それでは開会にあたり、地域医療・保健施策担当理事の石田より御挨拶申し上げます。

— 石田理事挨拶 —

事務局 それでは、次第の1、議事に移りたいと思いますが、以降の進行につきましては会長をお願いしたいと思います。川西会長よろしく申し上げます。

会 長 それでは、議事1に移ります。
国立循環器病研究センターから文書でいただいております「高齢期脳内 β アミロイド蓄積に関する国際比較とアミロイド蓄積に関与する食事因子の解明」について、御説明をお願いしたいと思います。

委 員 まず、今回、遺伝子の解析を伴う研究につきまして、倫理委員会での承認を得てから、この連絡会への報告が遅れましたことを心よりお詫び申し上げます。では、資料の説明をさせていただきます。配布資料を御覧ください。

まず、ページ1、研究の概要でございます。次にページ2は、現在までの実施状況について図でお示したものです。その後のページに、同意説明文書と同意文書を3種類お付けいたしております。これらにつきまして、順番に御説明したいと思います。

まず、1ページの概要を御覧ください。認知症の要因といたしましては、従来、アルツハイマー病は、 β アミロイドが脳内に蓄積することによって起こるというふうに言われておりました。しかし近年は、それ以外に血管の要因が認知症の大きな要因の一つであるということも分かってまいりました。そこで、 β アミロイドの蓄積と生活習慣との関連を調べる必要性がでてまいりました。

β アミロイドの蓄積を調べる方法といたしましては、ピッツバーグ大学が開発したペット(PET)という放射性同位元素を用いて行う検査が一番有望視されております。それを用いて、米国では、その陽性率というものがどれくらいあるかという疫学研究が複数出ております。その中で、特に重要なのが、脂質を運ぶタンパク質の一種でありますアポリポ蛋白Eというものの多型が存在してありまして、その多型によって β アミロイドの沈着の度合いが違ふということが報告されております。

米国では20パーセント程度、日本でも25パーセント程度の方が、アミロイド沈着をしやすいアポリポ蛋白Eの4型を持っていると言われております。アポリポ蛋白Eの4型を持っておりまして、米国の報告では、だいたい50パーセントから80パーセントくらいの方が β アミロイド沈着が陽性であるとの報告があります。それに対してアポリポ蛋白Eの4型を持っていない場合には、だいたい20パーセントから40パーセントくらいということで、 β アミロイド沈着の陽性が少し少ないとの報告がされております。

これに対して、日本では、そういった報告があまり多くございませんが、唯一ある認知症の登録研究では、アポリポ蛋白Eの4型を保有する方が25パーセントであると

同時に、アポリポ蛋白Eの4型を持っていない方のアミロイドの沈着の割合は7パーセントであるとの報告がありました。つまり、アポリポ蛋白Eの4型を持っていない方のアミロイド沈着の割合は、米国では20パーセントから40パーセントであるところ、日本人は7パーセントと非常に少ないというふうに言われております。

ただ、このことが本当に正しいのかどうかということについての検証はされておられません。その後、その日本の認知症登録研究自体がとん挫したこともございまして、その正確さというものについて検証していく必要があるということになりました。

そこで、我々は、米国で平均85歳の方を対象に行われた研究と比較をするということで、同様の研究をピッツバーグ大学の公衆衛生との共同研究として、開始することになりました。

この研究で明らかにしたいことは、日本の高齢者の方で認知機能の正常な方は、アポリポ蛋白のEの4型がプラスであってもマイナスであっても、本当に米国と比べてβアミロイドの割合が低いかどうかということと比較したいということです。

また、日本人は米国人と比べると、心筋梗塞の発症率が少なく、約3分の1と言われております。また、滋賀医科大学の研究によりますと、冠動脈の石灰化の割合も少ないと言われております。そんな中で、血液中のオメガ3とって、魚を摂取することによって得られる脂質の血中濃度が関連をするという報告もございまして、動脈硬化を阻害する要因といたしまして、イソフラボン等のタンパク質が関連するという報告もございまして、イソフラボンは、日本人が多く摂取しております大豆や魚から摂られるものなので、日本人のβアミロイドの沈着が少ないということは、もしかするとそういった日常の食事の影響があるのではないかとということの研究することが二つ目の目的でございまして。

また、近年、脳由来神経栄養因子が認知機能と関連があるという別の報告がありますので、そういったものの血中濃度を測ることによって、βアミロイドの沈着との関連の有無を調べたいというのが、三つ目の目的でございまして。

これらを達成するために、吹田研究に参加いただいている方の中から、80歳から89歳の男女で、認知機能の正常な方200名に関して、アミロイドの沈着を調べることを目的としております。ただし、後程申し上げますように、認知機能の検査を受けていただいた段階で正常でない方は、その先の検査を受けないということになりますので、認知機能の検査を受けていただくのは約300名、あるいはそれ以上になるのではないかと考えております。

検査内容といたしましては、先ほど言いましたピッツバーグ大学で開発されたβアミロイドの脳内沈着を評価するPETCTの検査を行います。それから、MRIで脳の神経線維や脳萎縮の評価を行うことといたしました。そして、吹田研究のベースラインもしくはその近い日、及び本研究内の別の同意文書によって得られた研究用の採血、これは、今現在、健診以外に10ccの研究用採血を同意のもとで行っておりますが、その一部を使いまして、オメガ3とイソフラボン、脳由来神経栄養因子を測定するという計画になっております。

また、アポリポ蛋白Eというものがアミロイド沈着に関連するということが分かっていますので、その遺伝子解析するという計画になっております。

研究は2015年9月25日に倫理委員会で承認されましたが、当初は、遺伝子検査については含んでおりませんでした。その後、ピッツバーグ大学からどうしてもアポリポ蛋白Eの遺伝子型を調べないと比較することができないという要請がございまして、遺伝子解析につきましては、2016年10月28日の倫理委員会で変更申請という形で承認をされました。

遺伝子解析の時期についてですが、遺伝子解析はまだ実施をしておりません。

研究の終了予定でございますが、2021年3月31日を研究終了としております。

症例登録の期間ですが、今年の12月末までとしております。

検体の廃棄時期でございますが、論文発表後5年間とさせていただきます。

検体の保管でございますが、予防健診部の管理する施錠された保管室内の冷凍庫にて保管されております。廃棄時には、血液検体とDNAは、科学的な処理あるいは熱処理を行いまして、それがその後、解析されない形にしたうえで、廃棄するという予定としております。

次に2ページを御覧ください。これは現在までの経過でございますが、この研究には同意説明文書が三つございますので、その理由についても併せて御説明したいと思っております。

まず、症例登録につきましては、吹田研究の追跡検査の健診に参加されておられる80歳から89歳の男女としておりますが、この研究では、MRI、PETCT、また、認知機能の検査もしますので、そういった検査が実施可能な方以外は、対象から除外とさせていただきます。

その除外者を除いて、まず、簡易な神経心理検査について同意の説明を行い、同意をいただいております。その検査の結果、認知機能が正常であった方につきまして、詳細な各種神経精神学的検査についての同意をいただいております。同意をいただき検査を受けた方で、検査結果が正常な方について、さらに画像検査と遺伝子検査の同意をいただくということになります。

遺伝子検査用の採血については、すでに採取した血液検体を用いずに、ここで新たに採血をお願いするということになります。

以上の流れの中で、現在までに対象となっている方が292名おられますが、その中で除外された方を除く260の方に御案内いたしまして、134の方に同意をいただきました。そして、簡易な神経心理検査で認知機能が正常であった110名の方に対して、各種神経精神学的検査の同意を求めまして、86名の方が同意をされました。その中で正常群70名の方にさらに画像検査と遺伝子検査の同意を求め、62名の方が同意をされました。MRIとPETCTの検査は同日にできませんので、後日来ていただくということで、現在のところ53名の方に画像検査を実施しております。画像検査実施の際に血液検体を採取するというふうにしておりますので、血液検体も53名分あるということになります。

現在、アポリポ蛋白Eの遺伝子解析は実施しておりません。アポリポ蛋白Eの解析につきましても、当初、DNAを精製する方法を考えておりましたが、現在、共同研究者である脳神経内科から、血液検体から直接に必要な多型だけを調べることができるシステムを確立していただく予定としておりますので、それができ次第、測定をしたいと考えております。ですので、今回は、DNAは精製しないということになります。

同意説明文書ですが、まず最初に、簡易神経心理検査ということで、研究概要を4ページから5ページにかけて説明した後に、お願いをすべきこととして、6ページの研究の方法につきましても、簡単な認知機能の検査を約20分受けていただくということと、健診の情報を使わせていただくということ、それから、イソフラボンとオメガ3、それから脳由来神経栄養因子、これについては、すでに医学研究について用いることに同意を得ておりますので保管している血液検体を用いて測定いたしますが、そういった研究の方法について御説明します。

その後、13ページの神経心理検査についての説明ですが、詳細な認知機能検査を行うもので、16ページの研究の方法のところ、神経心理検査一覧として記載しておりますが、これだけの検査を約2時間かけて実施をするということを御説明もしたうえで、同意をいただくというものです。

それで、検査結果が正常であった方につきましても、次の同意ということで、23ページ画像検査についての同意説明文書を御説明しております。これにつきましても、研究の方法のところ、MRIの検査とPETCTの検査の概要をそれぞれ示させていただいております。MRIが約20分、PETCTが約70分ということになります。それから、28ページの上のところ、アポリポ蛋白Eの検査を受けていただくことについて、新たに5ccの採血を受けていただくということを述べさせていただいて、同意をいただいております。

以上が、この研究の概要と現在の進捗状況、及び同意説明文書の同意内容についての御説明ということになります。

会 長 ありがとうございます。先ほど、事務局からも申しましたとおり、きちんと受診者との間に情報共有ができていくかというところが、御理解いただければと思いますが、それも含めまして、御質問、御意見等ございましたらお願いいたします。

委 員 研究の段階を追うごとに同意を取るということはよく分かったのですが、この研究に参加する人にとっての身体的負担は全くないのでしょうか。検査にかかる時間も合計2時間という説明もありましたが、どれくらいの負担があるのでしょうか。

委 員 今回の研究は特に高齢の方をお願いをする研究ですので、私どもも心配をしておりますが、この詳細な検査につきましても、実際にやってみますとゲーム的なところもありまして、また実際検査を行うのはすべて臨床心理士という専門家で、こういった検査に対して習熟しておりますので、2時間ではありますが、案外楽しく行っていただい

おります。

もちろん、それが御負担になるという方につきましては、最初に同意をいただけないということになりますし、あるいは途中でやめるということも可能にはしておりますが、同意をいただいた方で、検査が最後まで行かなかった方は聞いておりません。

また、この検査は我々が適当に選んで行っているものではなく、海外でも同様の検査を使っておりますし、日本での検討もされているものです。どの組み合わせをすると、神経心理の評価として、もれなく正しくできるかということについては、米国の認知症の専門家の先生ともディスカッションをして決めさせていただきました。

委員 人間誰もアポリポ蛋白Eの1から4のどれかの型を持っていて、例えばアポリポ蛋白Eの4型を持っていたら、それ以外の1から3型は持っていないということですよ。であれば、ある人が、血中にアポリポ蛋白Eの4型を持っているとすれば、その人には、アポリポ蛋白Eの4型を作る遺伝子があるということだと思のですが、それであれば、わざわざ遺伝子を調べる意義というのをどう説明するのでしょうか。

委員 蛋白を測るという方法でもできるのではないかということですね。もちろん、その方法でもいいかと思いますが、ただ今回の比較する研究が遺伝子解析をしておりますので、方法論的な共通性ということで、今回はDNAを精製せずに遺伝子型だけを調べるということをさせていただきます。

委員 ピッツバーグ大学からの要請だとのことでしたが、おそらくこだわりになられる方は、血中のアポリポ蛋白さえ調べれば、それでいいのではないか、なぜ遺伝子まで調べないといけないのか、ということへの説明をきちんとしてくれとおっしゃるのではないのでしょうか。

委員 遺伝子型を調べるのに、遺伝学的検査の中には、DNAを使って調べる方法と血液の蛋白を測る方法とありますが、どちらも結果として遺伝子学的な結果を求めることになると言えます。今回、血液から多型だけを測る機械で測りますので、DNAにはしませんので、得られる情報としては、アポリポ蛋白Eがあるかないかということの遺伝子多型が分かるというだけです。

委員 アポリポ蛋白Eの4型蛋白を持っている人の場合、βアミロイドが多いのではないかと、ということを民族間で比較をしてみるということですよ。アポリポ蛋白Eの4型蛋白さえあればできるのではないのでしょうか。別に遺伝子の探索をするためのDNAを作るか作らないかということではなく、アポリポ蛋白Eの4型からのさかのぼりの遺伝子の探索ではなく、とにかくアポリポ蛋白Eの4型蛋白さえあるのかないのかさえ分かればいいのではないかということです。

委員 研究の方法論が違いますと、微妙に結果が変わってくる可能性があります。なぜかと言いますと、アポリポ蛋白Eの4型の遺伝子を持っていても、遺伝子の発現に異常があるとアポリポ蛋白がない場合もあるのです。これまでの研究がすべて遺伝子型でやっていますので、その方法で合わせる必要があります。

委員 そういったことを皆さんに言わないと分からないのではないのでしょうか。確かに遺伝子があっても発現しないということもあり得ると思いますが、それが、この計画書に出てこないといけないのではないのでしょうか。そこが肝だと思えます。遺伝子を検査するのが問題でないのかどうかということを、この連絡会で議論するのですから。蛋白でできてしまうというのであれば、遺伝子を調べる意義がなくなってしまうので。

委員 今回は、別の研究と比較をするという必要性で考えますと、同じ方法で、遺伝子の多型というもので確認をするということになります。

委員 今の説明で、私自身はかなり理解ができたつもりですが、やはり国循さんのこれからの研究に対して、連絡会として理解するために、今おっしゃったことを、もう少し易しく書いていただいて、連絡会としての共通認識とした方がいいと私は思っています。そうしないと市の方もお困りになるのではないと思えます。

会長 今回の質疑応答あたりを簡潔にまとめていただけますか。アポリポ蛋白Eの4型を精製する遺伝子型を調べるということですね。全遺伝子を調べるということではないということと、この部分しか使わないということをお願いして、また調べた後、別の結論が出る可能性もあるわけですから、その辺は一切使わないということが一番大事ですから。余分なことをしないかという疑念を持たれないようにすることが大切です。

委員 今、御指摘いただいたことは非常に重要なことですので、28 ページのアポリポ蛋白Eの説明文書の4行目のところに、アポリポ蛋白の型を決定する部分に限定して調べます、従って、遺伝子のすべての部分を調べることはいたしません、といったことを断って行います。この血液の試料につきましては、他の遺伝子を調べるということは一切いたしません。また、DNAの精製も今回は避けたいと思っております。

委員 最後に一つだけ、このアポリポ蛋白Eのために新たに採血をされるといことですが、この血液の最終的な処分というのは、9 ページの15 番試料（資料）の管理のところに書いているように、特定の個人が識別できないようにして廃棄するということがよかったですでしょうか。

委員 そのとおりでございます。

会長 試料の一部は解析のためのアメリカに行くわけですね。そこで解析が終わったら試料は向こうで廃棄するのですか。

委員 はい。現在、血液検体をアメリカに送って解析をしていただく当初の予定で進めておったのですが、実は最近、今年に入ってから連絡がございまして、向こうのラボでの測定が難しくなってきたということでございまして、日本の中で測定をして、検査結果だけを研究解析に用いることに変更しようと検討しているところです。まだ、検体は一切送っておりません。

今回、この研究用に採血するのは、アポリポ蛋白E用の検体だけで、それはすべて廃棄いたします。それ以外の検体については、別の同意を取って研究に使うというものの一部を必要最低限ピッツバーグに送る予定にしております。それが終わりましたら廃棄をしていただきます。

今回、もしもアメリカに送らないということになりましたら、私どものところで測定会社の方へそれを送って、測定だけしていただくこととなります。その検体の廃棄については、測定会社で廃棄していただくか、国循に返していただくかのどちらかになります。

会長 そのへんのところも、資料として残していただくことが必要かと思えます。測定会社について、そのままどうなったか分からないということでは困りますので。

事務局の方からも、何か記録をしておくうえで何かありますか。

事務局 今回の御議論を聞いておりまして、補足資料を追加していただかないといけないかなと思います。遺伝子を解析することの必要性や、血液をアメリカに送るのか、その処理はどうするのか、などについて、後日配布にはなりますが、追加で資料をいただき、記録に残しておきたいと思えます。本来、この場でそのあたりのことも確認いただけるよう、事前に資料調整をさせていただくべきところ、我々の不手際でもありますが、そういった内容を追加資料として加えていただきたいと思いますのですが、いかがでしょうか。

会長 では、追加で資料をいただいて、書類で吟味するということにさせていただきますでしょうか。それを見て、各委員が理解いただき、またはもう一度質問をいただくか、ということにしたいと思えますが、委員の皆様いかがでしょうか。

—異議なし

会長 では、そういう形で進めていただきたいと思います。そうしましたら、この件に関しまして、ほかに御意見はございませんでしょうか。

会 長 それでは、案件の1につきましては、これで終わりたいと思います。次の案件2、その他ということで、事務局から何かございますか。

事務局 特にございません。

会 長 それでは、本日の連絡会をこれで終了したいと思います。皆様ありがとうございました。