

AMED臨床ゲノム情報統合データベース整備事業(溝上班)

2019年度ヒトバリエーションデータ 研究倫理勉強会

10月9日 **水** 10:30-12:30 開場 10:00-

AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業では、日本人疾患バリエーションデータベース(MGeND: <https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp>)を2018年3月に公開し、疾患バリエーションデータの登録受付を行っています。溝上班では活動の一環として、臨床ゲノム情報の共有とデータベース構築におけるELSIへの対応や倫理関連の諸問題に対するサポートを行っています。この度、より多くの方にデータ登録を行っていただけるよう、MGeND登録方法の紹介や、臨床ゲノム情報の共有等に係るELSI等について情報共有を行う、ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会を開催致します。是非ご参加下さい。



参加登録は
こちらから

プログラム

10:30~10:35

開会の挨拶

溝上 雅史(国立国際医療研究センター)

10:35~10:55 講演①

日本人疾患バリエーションデータベースMGeND紹介と
データ登録について

中津井 雅彦、鎌田 真由美(京都大学大学院医学研究科)

10:55~11:10 講演②

ヒトバリエーションデータ登録のための
倫理面での対応について

加藤 和人(大阪大学大学院医学系研究科)

11:10~11:30 講演③

遺伝子診療の現場から

(クリニカルシーケンスからのMGeND登録)

古庄 知己(信州大学医学部遺伝医学教室)

11:30~12:30

質疑応答・総合討論(パネルディスカッション)

指定発言

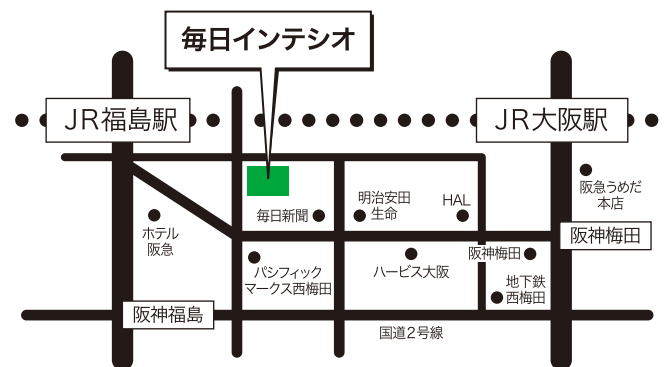
徳永 勝士(国立国際医療研究センター)

会場

毎日インテシオ(4F)大会議室

大阪市北区梅田3丁目4番5号

http://www.mai-b.co.jp/osaka/30_access.html



※JR大阪駅桜橋口、JR福島駅、地下鉄西梅田駅より 徒歩5分

対象

大学・研究機関の倫理審査関係者、研究者など

定員

150名(参加無料)

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。

※事前参加登録は10月8日(火)12:00まで

<https://www2.med.osaka-u.ac.jp/eth/seminar/20191009-1/>

開催レポート

AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（溝上班）

2019 年度ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会

日時：2019 年 10 月 9 日（水） 10:30-12:30

会場：毎日インテシオ(4F)大会議室

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/eth/seminar/20191009-1/>

【概要】

2019 年 10 月 9 日に「2019 年度ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会」を、大阪の毎日インテシオ大会議室で開催した。これは、AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（臨ゲノ）で 2018 年 3 月に公開した日本人疾患バリエーションデータベース（MGeND: <https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp>）に、より多くのデータ登録を行っていただけるよう MGeND 登録方法の紹介を行うとともに、臨床ゲノム情報の共有等に係る ELSI 等について情報共有を行うことを目標に初めて開催されたものである。

【プログラム】

「開会の挨拶」

溝上 雅史（国立国際医療研究センター）

「日本人疾患バリエーションデータベース MGeND 紹介とデータ登録について」

中津井 雅彦、鎌田 真由美（京都大学大学院医学研究科）

「ヒトバリエーションデータ登録のための倫理面での対応について」

加藤 和人（大阪大学大学院医学系研究科）

「遺伝子診療の現場から（クリニカルシーケンスからの MGeND 登録）」

古庄 知己（信州大学医学部遺伝医学教室）

「指定発言」

徳永 勝士（国立国際医療研究センター）

「質疑応答・総合討論」（パネルディスカッション）

以下、各講演概要、総合討論中の主な質疑を簡単に紹介する。また、当日の配布資料を後ろに掲載するので参照されたい。

【開会の挨拶】

溝上 雅史（国立国際医療研究センター）

2015年1月21日に内閣府健康局の主導で、日本人の病的バリエーションを集めてデータベース化し臨床応用する、というナショナル・プロジェクトの位置づけで、最終的には臨床現場に還元することを前提に、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（MGeND）がはじまった。10の分野を中心とするプロジェクトの1つとして、それまでバラバラに行われていたがん研究を統合したジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト（スライド3）があり、その中に、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業が入っている。そこで今まで持っているデータをできるだけスムーズに登録するため、ELSI分野でデータをどのように判断すれば良いかというガイダンスを加藤氏に作っていただき、これをもとにしてMGeND登録管理委員会を作った。

現在はMGeNDへのデータ登録が進んでいる状況であり、2015年以降からはじまった研究成果の他、それ以前のレガシーデータの登録も進んでいる。これにより日本人の病的バリエーションが判明し、それをビッグデータ化、データシェアリングすることで誰でも参照できるようにし、最終的に臨床で使うという方向で進めている。2019年度からオンコパネル（がん遺伝子パネル検査）が始まり、患者さんのがん細胞からシーケンスし、制ガン剤等のどの治療が有効か診断することが臨床で行われはじめた。現在、オンコパネルのシステムは大規模な病院では広く使用できるようになっており、今後は小規模な病院や、マイナーな疾患を含む各種疾患に広げていけるよう考えていきたい。

【講演 1】

「日本人疾患バリエーションデータベース MGeND 紹介とデータ登録について」

中津井 雅彦、鎌田 真由美（京都大学大学院医学研究科）

<個別化医療と疾患バリエーションデータベース>

臨床現場では個別化医療ということで、さまざまな遺伝的特徴をもつ患者さんが来られ、遺伝的特徴によって例えば薬効などが異なるといった状況がある。遺伝的特徴によって診断を行い、薬を使い分けるためには、疾患と遺伝子バリエーションを紐づけるデータベースが必要で、例えば米国では NIH や NCBI が中心となって ClinVar というデータベースが先行して整備されている。ゲノム医療の大まかな流れでは、まず患者さんからいただいた献体をもとにシーケンスと遺伝子バリエーションの検出を行う。それにデータベースなどから既知情報に基づくアノテーションおよびフィルタリングなどを行なって、検出された関連性の高そうな変異に対して機能にどれほどの影響があるのかを調べ、臨床的解釈を付与して治療・臨床に戻していく。一方、地域によって人々の遺伝的特徴が異なる現状もあり、「日本におけるゲノム医療」を推進していくためには、日本人の遺伝的特徴を反映したデータベースが必ず必要になってくる。

<臨床ゲノム情報統合データベース、MGeND>

そこでわれわれは日本人の疾患ゲノムデータの集積と世界への発信、キュレーションに必要な情報の提供と臨床利用を目指し、多種多様な疾患やゲノム情報を統合し、疾患横断的な検索なども可能にした臨床ゲノム情報統合データベース、MGeND（Medical Genomics Japan Variant Database）を開発した。AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（以下、臨ゲノ）は二段階になっており、まず 1 次班で 5 つの疾患領域（希少疾患、がん、感染症、認知症、難聴）において、グループ内では共有できるが無制限に公開できないようなデータを集め、密な解析を行う。一方で、公開できる部分のバリエーション情報と限られた臨床情報については、日本国内に 1 箇所だけ、この MGeND というデータベースに集めて公開するという建て付けになっている。

<MGeND へのデータ登録手順>

データ登録の手順に関しては、まずデータを登録される先生方から MGeND 登録管理委員会へ申請書類と倫理関係の書類を送っていただき、登録することに倫理的問題がないか確認をおこなった後、支障がなければデータベースのある京都大学へデータを送っていただく。MGeND では、送付後すぐ公開されるのではなく、次回の更新時にそのデータが公開される。データ登録手順や倫理対応の

ガイダンス、登録フォーマットなどについては、MGeND のホームページ、トップページの右上にある「Submission」という項目に掲載している。また、MGeND データ利用に関して、使用方法の動画を DBCLS の TogoTV にて公開した。

【講演 2】

「ヒトバリエントデータ登録のための倫理面での対応について」

加藤 和人（大阪大学大学院医学系研究科）

<データ利活用ガイダンス>

MGeND のデータ利活用、あるいは登録のためのガイダンス、特に「登録ガイダンス（簡易版）」というわかりやすいガイドを中心に紹介する。このガイダンスは、溝上班、そして臨床ゲノム情報統合データベース事業（以下、臨ゲノ）の徳永氏、小崎氏、AMED の方々をはじめ様々な方々と一緒に、どのようにすれば倫理面に対応できるか検討し、三省ゲノムの委員会、および個人情報保護委員会までやり取りをして作ってきたものである。

スライド 4 右下の疾患バリエントデータについて、非制限公開でデータ公開をしているのが MGeND データベースで、バリエントデータを提供元機関からいただいて、MGeND に蓄積し、それを制限なく公開していくというものである（スライド 5）。ゲノムデータというものはいろいろ議論になるが、今回扱っているバリエントデータは、疾患名、遺伝子名、遺伝型の情報、場合によっては年齢層や性別が入っているというもので、これを本ガイダンスおよび MGeND では「バリエントデータ」と呼んでいる。

<MGeND へのデータ登録手順>

バリエントデータを MGeND に入れる際、どのような対応が必要なのか。MGeND ホームページ右上の”Submission”メニューから”Guide for Submitters”というメニューを開くと、Submission のとき必要な各種書類およびガイドとして、「データ登録ガイダンス（簡易版）」「データ登録ガイダンス（詳細版）」や、「データ登録申請書」などが掲載されている（スライド 8）。スライド 9 にデータ登録のためのガイダンス（簡易版）を示す。「1.」「2.」「3.」というデータのカテゴリーに分けていて、それに応じてどのような手続きで登録できるかが書かれており、判断するためのフローチャートが裏面にある。

Submission サイトには、実際にデータを提供したいという方々が使われる「登録申請書」もある。データ登録者の情報、臨ゲノに参画されているか、論文が出版されているかどうか、どういうバリエントデータなのかについて記入して登録委員会に提出していただき、場合によっては同意の内容を確認させていただくことになっている。

<MGeND に登録可能なデータ>

スライド 11 にどのようなデータなら登録できるのか、どのような形で登録でき

るのか、について示した。このスライドが特に重要なのでぜひご覧いただきたい。

「1.」臨ゲノ事業でゲノム解析をされている方々は、国のプロジェクトであり大規模にゲノム解析をするのでさまざまなことに対する同意をとっていただいております、その研究からのバリエーションデータは登録できることになっている。

「3.」学術論文や研究班の報告書などの学術的に信頼された媒体で既に発表されているバリエーションデータ、つまり「論文発表している」ものは「学術的な価値が定まり、研究実績として十分に認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般入手可能な」情報であると解釈して、そのまま登録可能とした。登録の際には登録申請用紙に記入いただくが、論文の内容について記入していただくだけで十分で、倫理関係のところは記入しなくて良い。

「2.」が最も知っていただきたい点で、「臨ゲノ以外」のありとあらゆるゲノム解析でのバリエーションデータの場合、以下の(1)、(2)の二つの内容のどちらかが説明同意文書に入っていれば国内データベースへの提供の同意は取得できていると判断し、バリエーションデータを MGeND に登録できる。(1)「解析した結果はデータベースに登録します」、または、(2)「解析した結果は学術論文等で発表します」である。

1 点、注意点があり、データが誰のものかわからないようにした上でデータベースに登録する、という内容についての同意であるため、超希少疾患等でデータ自体から個人識別性が得られるという可能性がある場合には、再同意または倫理審査委員会の承認を得てオプトアウトを行うということになるためよろしくお願いしたい。その他、「もっと複雑なデータがある場合はまたご相談ください」となっている。

【講演 3】

「遺伝子診療の現場から（クリニカルシーケンスからの MGeND 登録）」

古庄 知己（信州大学医学部遺伝医学教室）

<クリニカルシーケンス拠点紹介>

まず、われわれの施設である、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターについて簡単に紹介する。1996年に遺伝医療を推進するため専任医師が主体となり遺伝医療に専念できる特殊な診療部門ということで院内措置ででき、2000年には文科省の認可を得た後、2016年から解析部門を強化して「遺伝子医療研究センター」となった。

スライド 7 に組織図を示した。病院の中では先端診療部門ということで、遺伝カウンセリングを行うことによる貢献（診断告知、出生前診断、発症前診断）、また遺伝性・先天性疾患患者さんの健康管理ステーションとしての貢献などを行っている。また、先端解析部門として、次世代シーケンスを中心とした適切な遺伝学的検査を通じた貢献などを行っている。関係スタッフは臨床遺伝専門医 3 名と、それを目指す 2 名、そして認定遺伝カウンセラー 3 名が中心となり、いろいろな科の臨床専門医と協力している。解析においては、専任のクリニカルシーケンス担当者が臨床検査部と連携して進めている。

<クリニカルシーケンスの実際>

クリニカルシーケンスについて、日本ではスライド 11 に示したとおり遺伝学的検査という意味においてはかなり遅れをとってきたのが現状であろうと思う。平成 20 年に、初めて、13 疾患が遺伝学的検査として保険収載され、遺伝カウンセリングの加算もついた。その後検査対象の疾患が少しずつ増え平成 28 年には 72 疾患まで伸びたが、ほとんどの検査において「受託先がない」という深刻な状態だった。一方、欧米・アジアの先進国では、例えば GENDIA といった世界中のラボとネットワークを構築している検査会社があり、そちらは次世代シーケンスを含む 3,000 種類以上の遺伝学的検査を実施している。また、検査会社が ClinVar の登録などにかなり積極的に関与していることが最近わかってきた。ClinGen はデータを提供するのに必要な条件を満たす検査会社をリストアップしており、これによって、ClinVar が年々情報を増やしていっていると感じる。

まずは「検査」としてうまく実現できないかを考え、2017 年から本院の中でクリニカルシーケンスの体制を整えてきている（スライド 14）。大まかな概念としては、外来で臨床遺伝専門医から電子カルテでオーダーする（現状では遺伝子医療研究センターから出しているが）。そして指示書が解析室と採血室に行き、患者さんの採血が行われ、採血管と検査の指示書が解析センターに届いてから

匿名化する。(将来、例えばこのシーケンス情報そのものを統合データベースに登録する、という場合にも問題にならないよう、ここで全く個人情報を含まないかたちになっている。) 次に DNA 抽出・シーケンスを実施して、結果に関してエキスパートパネルで討論して報告書を完成し、電子カルテに戻す、という流れになっている。現時点で、私のもともとの研究領域であった遺伝性結合組織疾患、マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群も一部保険で認められており、それらを核とするあらゆる保険収載されている疾患の遺伝学的検査に対応できる。更に MGeND への登録に貢献していくため、今われわれのクリニカルシーケンスは、全例、倫理申請を出し MGeND 登録に関する同意が得られるしくみをとっている。これまで 300 例以上を解析し、予定を含めて MGeND 登録が 120 例になる (スライド 25)。

受託先がないという問題には、全国からかき DNA 研究所が引き受ける体制が一部疾患でできた。また最近では、第一次先進的ゲノム医療実装施設の 7 大学 (スライド 2)、および二つの子ども病院からの検体をわれわれのような大学病院が受ける仕組みが一部で始まったりしたことで、少しずつ日本のクリニカルシーケンスが動き始めたと思う。

<人材育成>

最後にクリニカルシーケンスの発展のための人材育成について、いま臨床サイドでは、横断的な臨床遺伝専門医 (全国の遺伝子医療部門のチーフになるような人材) や、検査のマネジメントができる人材、遺伝学的検査を上手に使う患者さんに活かす人材などが必要とされている。これらに関して、文科省の次世代スーパードクタープロジェクト (NGSD プロジェクト) で人材養成しているが、クリニカルシーケンスについては、非医師の解析担当者をどう育てるかということが最も重要だと考えている。例えば遺伝子医療部門の解析担当者、臨床検査・衛生検査での解析担当者などの良い学びの機会がまだなかったが、ウェットだけでなくドライも、しっかり教育できる体制が必要だ。いま信州大学で検査会社から研修生を招いて教育し、検査会社に移管して、全国から収集した多数の検体を解析したデータを MGeND に登録するフローを作るチャレンジを始めているところである。

【指定発言】

徳永 勝士（国立国際医療研究センター）

「集団差があるため欧米のデータベースだけでは不十分で、日本人データが必要」という中津井氏の講演中で強調されていた点は大変重要であり、MGeNDはまさにそのために作られた。まだ発展途上であり、改善しなければと思っているため、ぜひ「こうして欲しい」というご指摘をいただきたい。

古庄氏の講演では、クリニカルシーケンスについて、ほとんど受託機関がない中から信州大学のチームが実践・実現されたという、我が国の中では突出するべき成果を紹介された。特に参考になったのはさまざまな専門性の方々が集まって一つひとつのバリエーションを評価するエキスパートパネルで、これは、臨床ゲノムのプロジェクト全体でも大きな課題になっている。

MGeNDは、臨床ゲノムプロジェクトの中でつくられたデータベースだが、これは日本中の研究者のみならず、臨床医療に携わっている方たちにも参考にしていただきたいデータベースであり、データを MGeND に登録していただくことがより良い医療につながる、パブリックなデータベースであると考えている。いろいろなプロジェクトや、クリニカルシーケンスの中で得られた知見をどんどん MGeND に登録して共有することが我が国の医療を向上させることにつながる、と考えていただきたい。倫理的なハードルはそれほど高くないということは、加藤氏の講演でわかっていただけたと思う。

【質疑応答・総合討論での質問一覧】

登壇者5名による総合討論（司会、加藤）が始まり、参加者からの質問をもとに議論が交わされた。その際取り上げられた主な質問は以下のとおりである。

- ・データ登録に手間と人手が掛かっているが、AMED プロジェクトからシームレスに MGeND にデータ登録をすることは可能か（データ形式の対応等含む）
- ・データ登録は症例毎に行う必要があるのか、まとまったデータ単位で可能か
- ・データ登録申請用紙への記入は溝上班で行ってもらえるのか
- ・データ登録をするインセンティブが必要ではないか
- ・日本だけではなくアジア圏（中国、韓国など）で集約した方が良いのではないか
- ・「疾患バリエーション」を定義するためには「日本人正常データ」が必要ではないか
- ・MGeND データをキュレーションする体制を作ってほしい
- ・遺伝子検査会社との連携について、現状では難しいため枠組みを作ってほしい
- ・がんゲノム医療データベース、C-CAT との連携はどうなるのか
- ・超レアのバリエーション登録ではオプトアウトは倫理的に問題があるのではないか
- ・MGeND では、somatic のみのバリエーションや VUS も登録を受付けるのか

閉会に際して、加藤氏より閉会挨拶があり盛況のうちに終了した。



総合討論の議論の様子

臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)とは？

日本人病的バリエーションを集めデータベース化し、 臨床応用化するナショナル・プロジェクト

- ゲノム情報と疾患特異性や臨床特性等の関連について
日本人を対象とした検証
- 臨床及び研究に活用することができる臨床情報と遺伝情報を
統合的に扱うデータベースを整備
- それら研究基盤を利活用した**先端研究開発を一体的に推進**



- 難病・がん・感染症・認知症等の疾患分野を対象**
- 検体収集、ゲノム解析、臨床情報を含めた**情報の統合・解析**
- 疾患毎に臨床ゲノム情報データストレージを整備**(一次班)
- 全体を統合した横断的データベースを整備**(二次班)
- 臨床現場への還元(**クリニカル・シーケンスの実現**)



(AMEDのHPより引用改変)

1

本邦におけるゲノム医療実現推進協議会の設立とその活動

議長	内閣官房 健康・医療戦略室長
	文部科学省 研究振興局長
	厚生労働省 医政局長
	厚生労働省 健康局長
	厚生労働省 大臣官房審議官(危機管理、科学技術・イノベーション、国際調整、がん対策担当)
	経済産業省 大臣官房商務・サービス審議官
我妻 利紀	一般財団法人 バイオインダストリー協会 運営会議委員
磯 博康	日本公衆衛生学会 理事長
上野 裕明	日本製薬工業協会 研究開発委員会 副委員長
加藤 規弘	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター メディカルゲノムセンター センター長
清原 裕	公益社団法人久山生活習慣病研究所 代表理事
久保 充明	元国立研究開発法人 理化学研究所統合生命医科学研究センター 副センター長、医師
近藤 達也	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 理事長
塩田 浩平	滋賀医科大学 学長
末松 誠	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 理事長
高木 利久	東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授
辻 省次	国際医療福祉大学ゲノム医学研究所長
中釜 斉	国立研究開発法人 国立がん研究センター 理事長
松原 洋一	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 研究所長
武藤 香織	東京大学医科学研究所公共政策研究分野 教授
山本 雅之	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 機構長

平成 27 年 1 月 21 日
健康・医療戦略推進会議決定
平成 27 年 5 月 15 日
平成 27 年 7 月 14 日
平成 28 年 6 月 13 日
平成 29 年 3 月 31 日
平成 29 年 7 月 11 日
平成 30 年 5 月 23 日
一 部 改 正



2

10の重点分野を中心とするプロジェクト

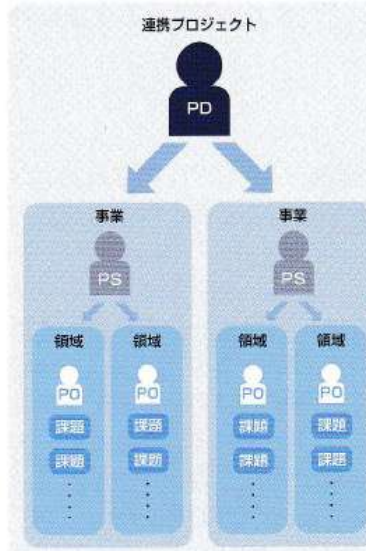
9つの重点分野を中心とするプロジェクト

このパンフレットでは「6. ジャパン・がん・がん研究・プロジェクト」について紹介致します。

1. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト
2. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト
3. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト
4. 再生医療実現プロジェクト
5. 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト
6. ジャパン・がん・がん研究・プロジェクト
7. 脳とこころの健康大国実現プロジェクト
8. 新興・再興感染症制御プロジェクト
9. 難病克服プロジェクト
10. 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

PD、PS、POの一貫したマネジメント

優れた学識経験や実績等を有し、高い見識を有する専門家を選任して研究開発課題の評価および運営をしています。



● PD (プログラムディレクター) の役割
連携プロジェクト全体を把握し、担当分野の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行います。また、事業の拡充や追加等について理事長に提言を行います。

● PS (プログラムスーパーバイザー) の役割
担当する事業の目的および課題を把握し、事業の運営を行います。

● PO (プログラムオフィサー) の役割
担当する課題について研究進捗管理、指導、助言を行い事業運営の実務を担います。

(AMEDパンフレットより引用改変)



Japan Cancer Research Projectの5つの事業

● 次世代がん医療創生研究事業 6 ページへ

がんの生物学的な本態解明に迫る研究、がんゲノム情報など患者の臨床データに基づいた研究およびこれらの融合研究を推進することにより、がん医療の実用化に資する研究を推進します。

● 革新的がん医療実用化研究事業 20 ページへ

研究成果を確実に医療現場に届けるため、応用領域後半から臨床領域にて、革新的な診断・治療等、がん医療の実用化を目指した研究を強力に推進します。

● 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 35 ページへ

患者のQOLの向上と医療機器産業の競争力強化を図るため、産学連携の研究体制を構築し、最先端の医療機器の実用化研究開発を推進します。

➡ ● 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 36 ページへ

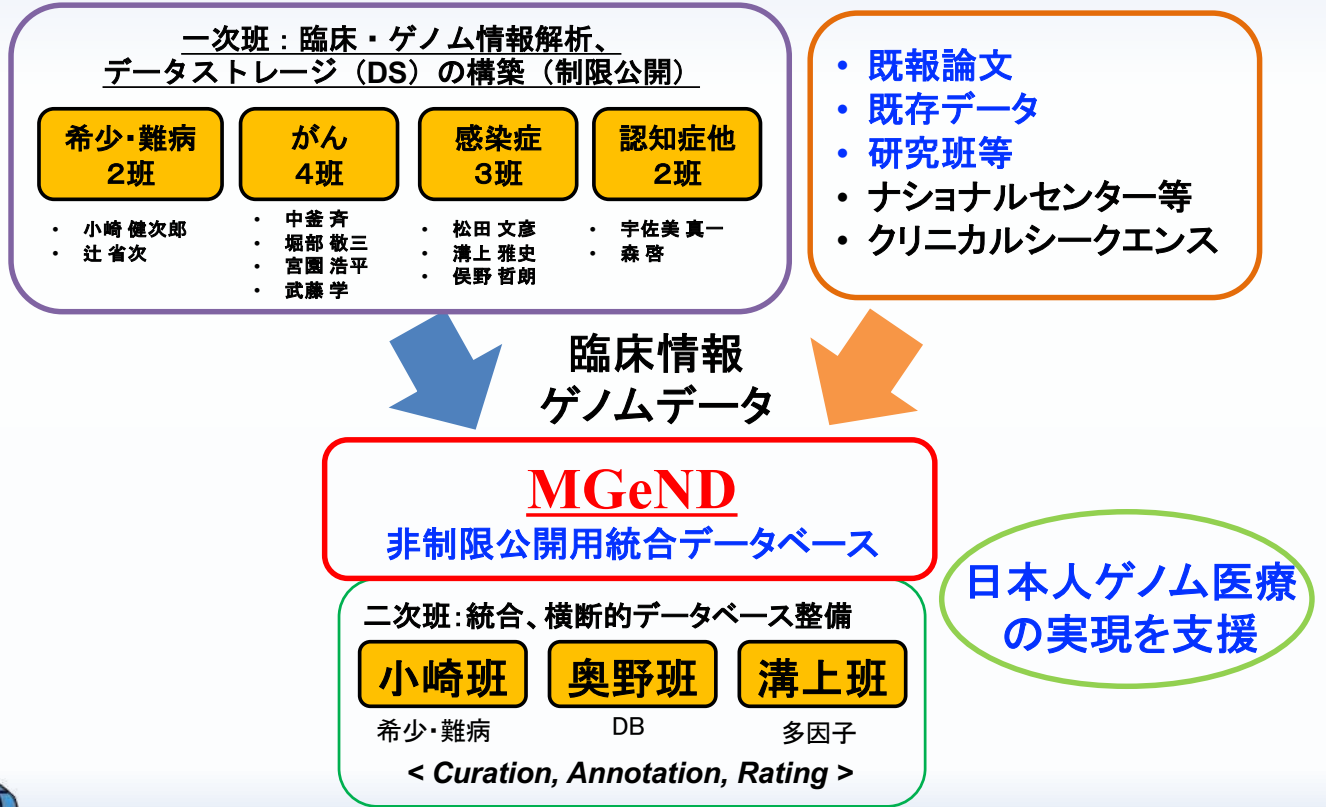
オールジャパンのネットワークを形成・整備し、全ゲノム情報等を集積・解析した情報を医療機関に提供することで個別化医療を推進します。

● 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発 37 ページへ

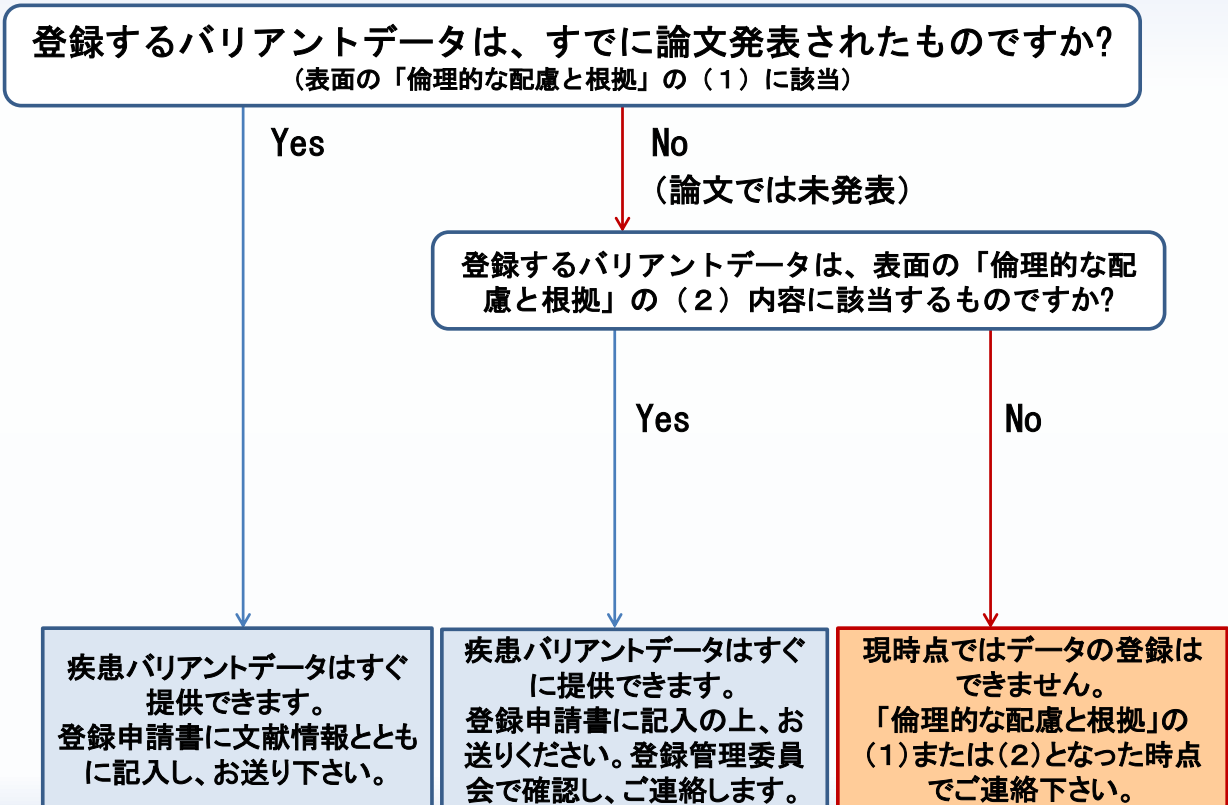
糖鎖利用による革新的創薬技術開発、高品質バイオ医薬品製造、高効率創薬シーズ探索、低侵襲サンプリング診断の実現を推進します。



臨床ゲノム情報統合データベース事業の概要



判断用フローチャート



MGeND登録管理委員会の設置と運営

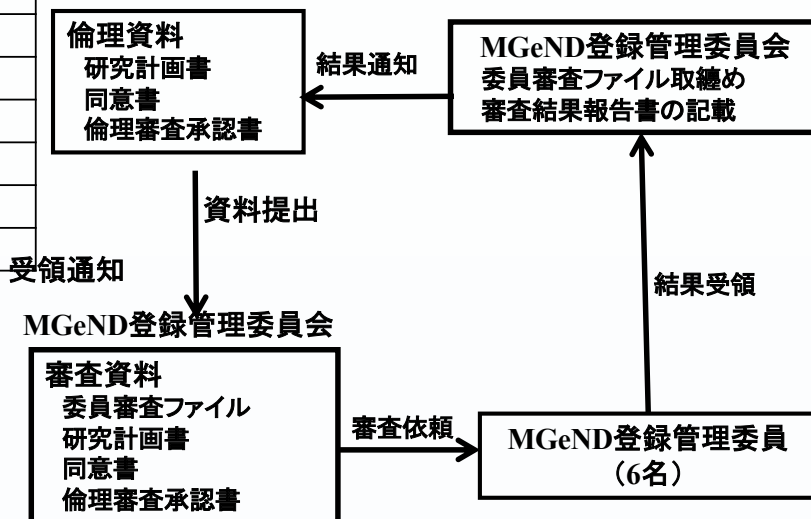
MGeND登録管理委員会メンバー

	氏名	所属
委員長	溝上雅史	国立国際医療研究センター
	徳永勝士	東京大学
	小崎健次郎	慶應義塾大学
	加藤和人	大阪大学
	土原一哉	国立がん研究センター
	池内健	新潟大学

登録データの確認事項

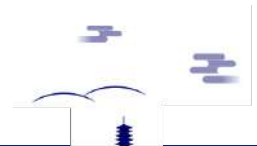
1. データベースからの登録(DS班等)
→倫理資料の確認(委員へ配布)
2. 既報データの登録
→文献の確認(事務局で対応)

MGeND登録管理委員会の業務フロー



日本人疾患バリエントデータベース MGeND紹介とデータ登録について

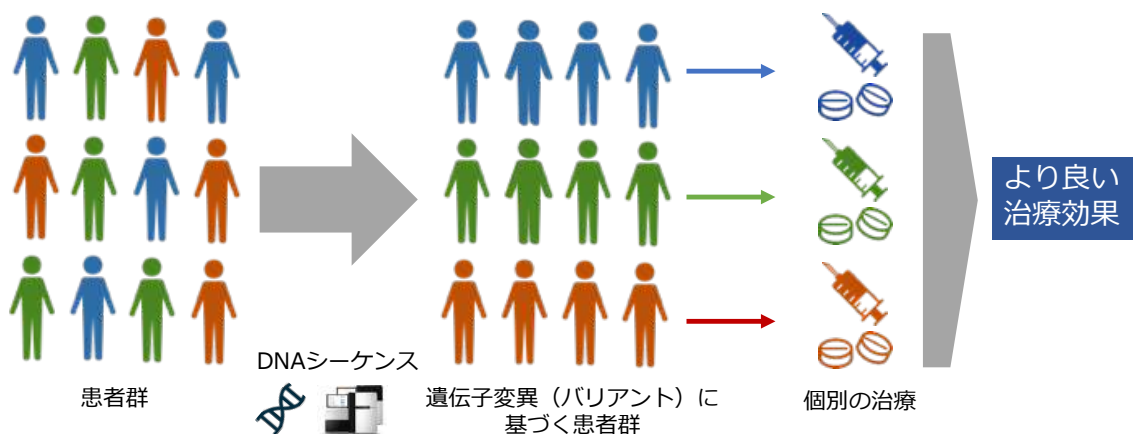
京都大学大学院 医学研究科
人間健康科学系専攻 ビッグデータ医科学
中津井 雅彦, 鎌田 真由美



京都大学
KYOTO UNIVERSITY

2019.10.08 2019年度 ヒトバリエントデータ研究倫理勉強会

医療の精密化による最適な治療方針の選択

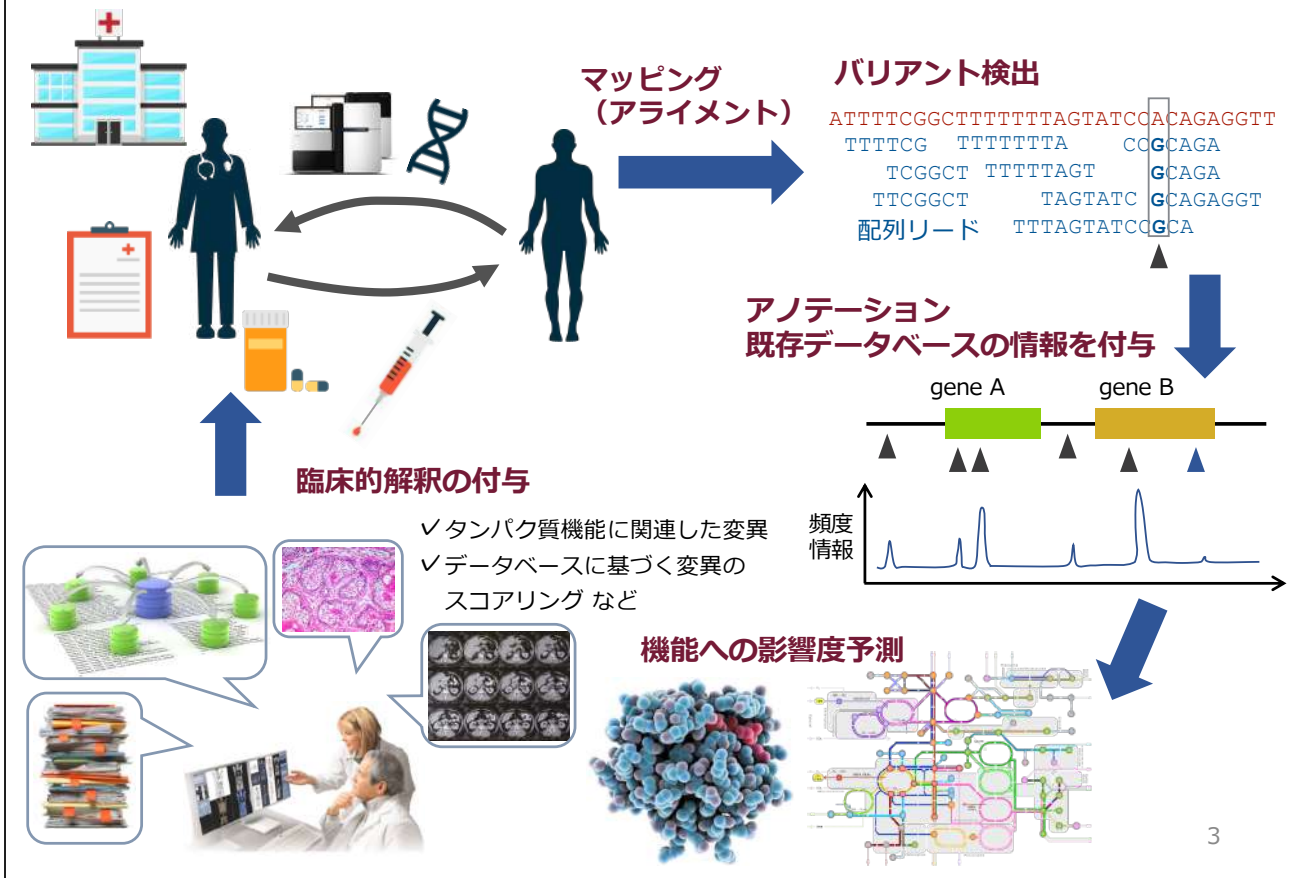


2015年 米国 一般教書演説
精密医療の推進を宣言



米国NIH, NCBI
遺伝子診断等の医療に有益な
バリエント情報を収集する
データベース

ゲノム医療のため臨床シーケンスの流れ



3

バリエーションの疾患関連性の評価

ACMGガイドライン

米国臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG)

	Benign			Pathogenic			Pathogenicity	Rational	Category
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong			
Population data	MAF is too high for disorder (AA/BSS1) OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4		Pathogenic	Very Strong	PVS1
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non-predicted splices impact BP7 In-frame indels in repeat without known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1	Pathogenic	Strong	PS1 PS2 PS3 PS4 PM1 PM2 PM3 PM4 PM5 PM6
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missense common PP2	Multimeric hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3		Pathogenic	Moderate	PM1 PM2 PM3 PM4 PM5 PM6
Segregation data	Nons segregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data			Pathogenic	Supporting	PP1 PP2 PP3 PP4 PP5
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2		Benign	Stand-alone	BA1 BS1 BS2 BS3 BS4
Allelic data		Observed in trans with a dominant variant BP2 Observed in cis with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant PM3			Benign	Strong	BP1 BP2 BP3 BP4 BP5 BP6 BP7
Other database		Reputable source without shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP6				Benign	Supporting	BP1 BP2 BP3 BP4 BP5 BP6 BP7
Other data		Found in obese with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4				Benign	Supporting	BP1 BP2 BP3 BP4 BP5 BP6 BP7

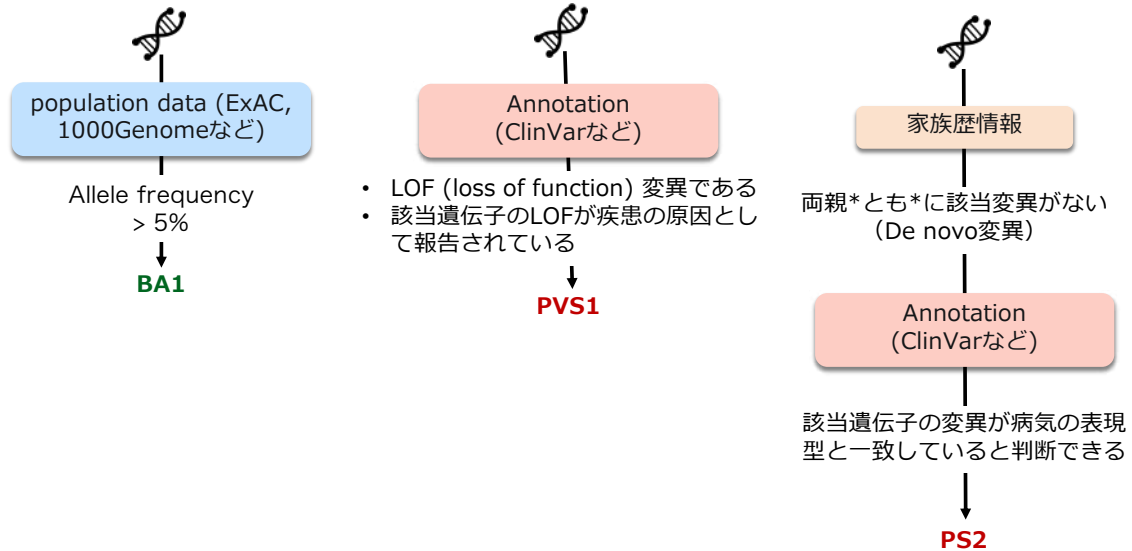
4

バリアントの疾患関連性の評価 ACMGガイドライン

米国臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG)

分類の例

BA1 (Benign: Stand-alone) **PVS1** (Pathogenic: Very Strong) **PS2** (Pathogenic: Strong)

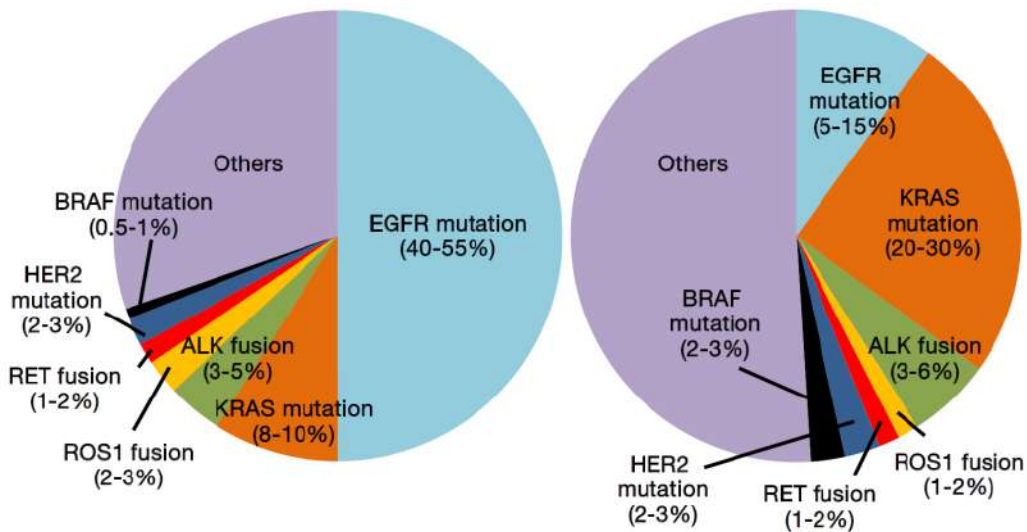


5

地域によって、遺伝的特徴が異なる

東アジア (日本・韓国・中国)

米国・ヨーロッパ



肺腺癌 (LADC) におけるドライバー遺伝子の変異頻度の比較

Kohno, T. et. al., Beyond *ALK-RET*, *ROS1* and other oncogene fusions in lung cancer, *Transl. Lung Cancer Res.* 2015;4(2):156-164

日本人の遺伝的特徴を反映したデータベースが必要

6

臨床ゲノム情報統合データベース MGeND (Medical Genomics Japan Variant Database)

<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/>

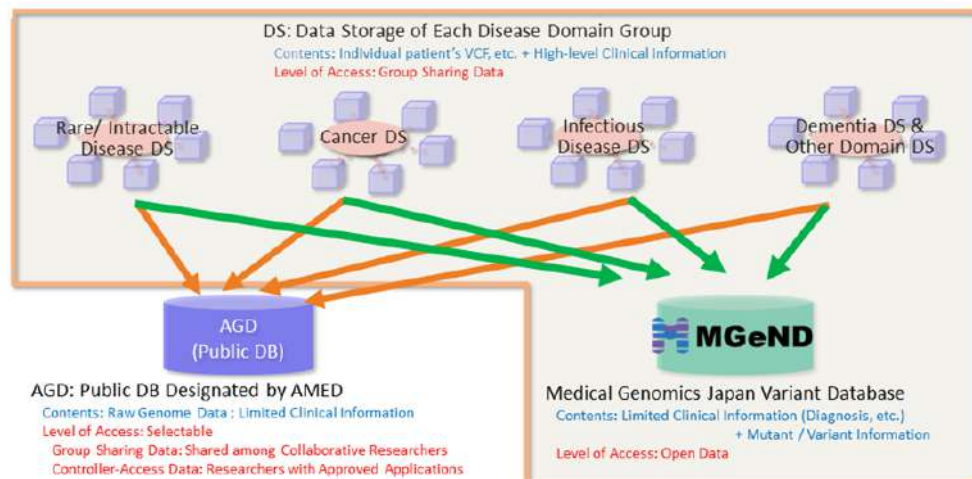
- ◆ 日本人疾患ゲノムの集積と世界への発信
- ◆ キュレーションに必要な情報の提供と臨床現場利用
- ◆ 多種多様な疾患やゲノム情報の統合的なデータベース化
- ◆ 疾患横断的な検索



7

AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

AMED…国立研究開発法人 日本医療研究開発機構



AMEDデータシェアリングポリシー

- 制限共有データ
 - ✓ DMPに記載された研究者およびデータアクセス申請を承認された研究者と共有するデータ
 - ✓ 対象となる研究者は、データの生産や蓄積・活用に貢献できる研究者等
- 制限公開データ
 - ✓ 当該データベースの規約等に従って、利用目的、利用方法を明らかにしたうえで、データアクセス申請を承認された研究者が利用することが可能なデータ
- 非制限公開データ
 - ✓ アクセスに制限なく誰でも利用することが可能なデータ

8

登録データ項目

- ◆ 疾患名
 - ✓ OMIM, MeSH, MedGen, Orphanet, HPO, ICD10
- ◆ 遺伝子名
- ◆ 遺伝型情報 (Genotype)
 - ✓ 1～数箇所程度のバリエーションまたはp値 $<10^{-4}$ のSNP
- ◆ 付随する臨床情報
 - 年齢 (層)
 - 性別 (「不明」「混合」等を含む)
 - 臨床的意義
- ◆ 解析に関する詳細情報
 - ✓ 解析プラットフォーム・解析パネル・検定法など

10

MGeND独自の疾患ゲノムデータフォーマット

各疾患に対応できる登録フォーマット・項目を策定

- **変異データ用** (検体単位・検体集団単位)
 - ClinVar登録フォーマットに準拠した項目の設定
 - 個人情報に考慮した統計値 (頻度) での登録にも対応
 - xlsx, tsv, vcf, xml
- **GWASデータ用**
 - GWAS解析の共有に必要な項目を策定
 - 解析情報シート & 変異シート (xlsx形式)
- **HLAタイピングデータ用** (群間比較・集団単位)
 - HLAタイピング解析で標準的に用いられるテーブル形式を踏襲
 - Xlsx形式に対応

11

疾患ゲノム情報統合データベース MGeND

Medical Genomics Japan Variant Database

MGeND aims to provide the integrated information of genomic variations and clinical characteristics in Japan

Example - Gene: BRAF, AA Change: E542K, Disease: Lynch syndrome

<http://mgend.med.kyoto-u.ac.jp>

疾患横断的な検索・表示を実現 国内外の公的DBと連携し、一覧表示が可能

フリーテキストによる検索
遺伝子名, 変異, 疾患名など

MGeND登録データ

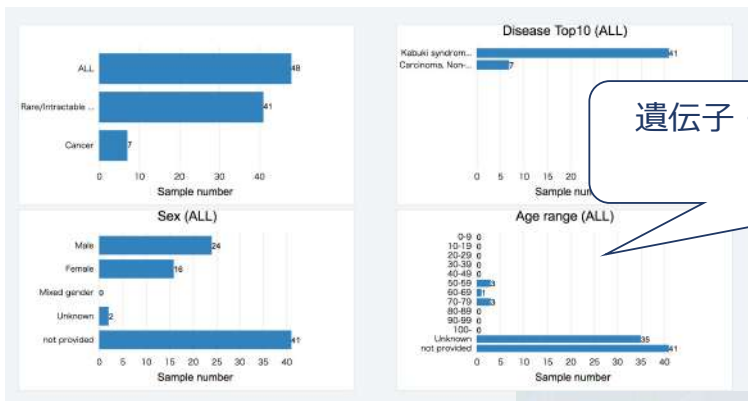
他の公的DBでのエントリ

疾患領域横断的検索

日本人における頻度情報

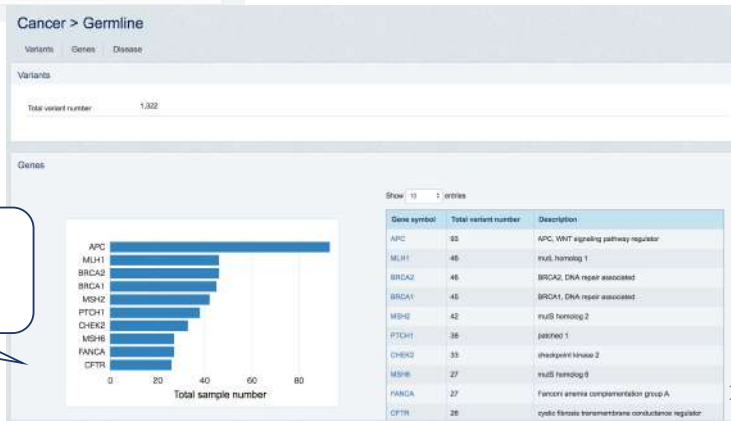
計算によって推定された
アノテーション情報

CDS	Japanese frequency	Sample number	Origin	MGeND annotation	ClinVar entry	ClinVar origin	ClinVar annotation	CIVIC evidence	DisGeNET entry	COSMIC occurrence	SnpEff impact	dbNSFP prediction	Search rank
NC_000007 13:g.14045 0014_1405 90039delAT AAAAAATAT TTCAAAG AATTTAAA	000	1	JP	ENST00000646891.1 c.139-27_139-26eTTTAAATT...	0			0	0				8591.36
NC_000007 14:g.14077 3590c>A	000	3	JP	ENST00000646891.1 c.189H>332ZU>T	22	JP	0	73	1923	27630			7180.51
NC_000007 14:g.14085 0245A>G	000	2	JP	ENST00000646891.1 c.1799T>A	22	JP	0	73	1923	27630			7180.51
NC_000007 13:g.14045 3150A>T (hs11348802 2)	000	1	JP	ENST00000646891.1 c.1780G>A	11	JP	0	0	2	53			7179.21
NC_000007 13:g.14082 e.D22N	000	1	JP	ENST00000646891.1 c.64G>A	3			0	0				7175.04



遺伝子・バリエントの疾患に対する頻度
年齢層・性別の分布

遺伝子
バリエント詳細画面の例



疾患領域における、
変異を持つ遺伝子の頻度

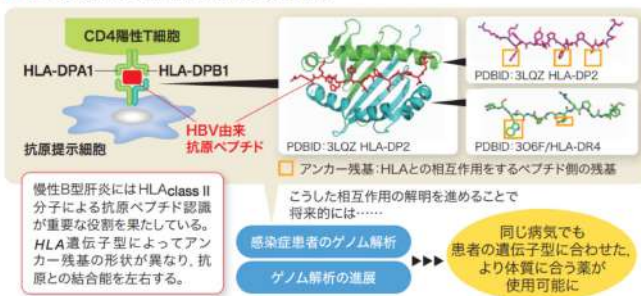
疾患別統計情報画面の例

疾患領域固有の画面

感染症領域

ウイルス因子と宿主 (ヒト) 因子との相互作用

2018年1月1日医学会新聞より



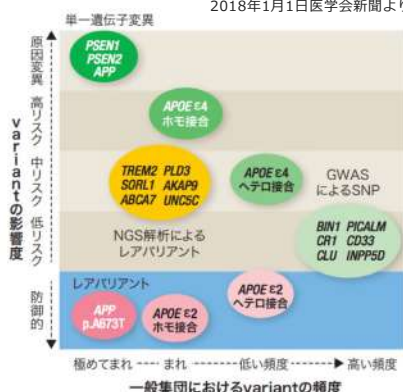
HLAアレル頻度テーブル
感染症領域の研究班より得られるHLAアレル頻度データを、健康人のアレル頻度と比較ができるようになっている
※ HLA …Human Leukocyte Antigen
ヒト白血球抗原
免疫反応に関わる重要なタンパク質の遺伝子情報を含む遺伝子領域

Allele	Group A Sample	Group B Sample	OR	OR Lower	OR Upper	Count	Frequency (n=31,795)	Ratio	Link
01:01	9 (0.3%)	30 (0.7%)	0.75	0.34	1.63	31 (0.70%)	0.41%	12	AFND
02:01	174 (10.7%)	485 (16.2%)	1.55	0.88	1.27	451 (10.23%)	11.84%	2	AFND
02:06	150 (9.8%)	412 (9.1%)	1.09	0.98	1.20	361 (8.19%)	9.28%	3	AFND
02:07	87 (4.1%)	196 (3.4%)	1.21	0.98	1.62	114 (2.59%)	3.34%	6	AFND
02:10	0 (0.0%)	19 (0.4%)				12 (0.27%)	0.41%	13	AFND
02:18	0 (0.0%)	2 (0.0%)				2 (0.06%)	0.06%	19	AFND
03:01	2 (0.1%)	16 (0.4%)	0.25	0.08	1.52	35 (0.79%)	0.38%	14	AFND
03:02	0 (0.0%)	4 (0.1%)				6 (0.14%)	0.09%	11	AFND
11:01	140 (8.8%)	425 (9.3%)	0.91	0.75	1.12	413 (9.37%)	9.01%	4	AFND
11:02	0 (0.0%)	5 (0.1%)				6 (0.14%)	0.21%	18	AFND
24:02	628 (38.5%)	1714 (37.8%)	1.04	0.93	1.17	1982 (38.14%)	36.10%	1	AFND
24:05	0 (0.0%)	1 (0.0%)					0.00%	38	AFND
24:07	0 (0.0%)	1 (0.0%)					0.02%	25	AFND
24:08	0 (0.0%)	4 (0.1%)				4 (0.09%)	0.08%	25	AFND
24:20	0 (0.0%)	22 (0.5%)				37 (0.84%)	0.74%	11	AFND
24:01	136 (8.3%)	383 (7.8%)	1.10	0.98	1.26	355 (7.97%)	7.98%	6	AFND

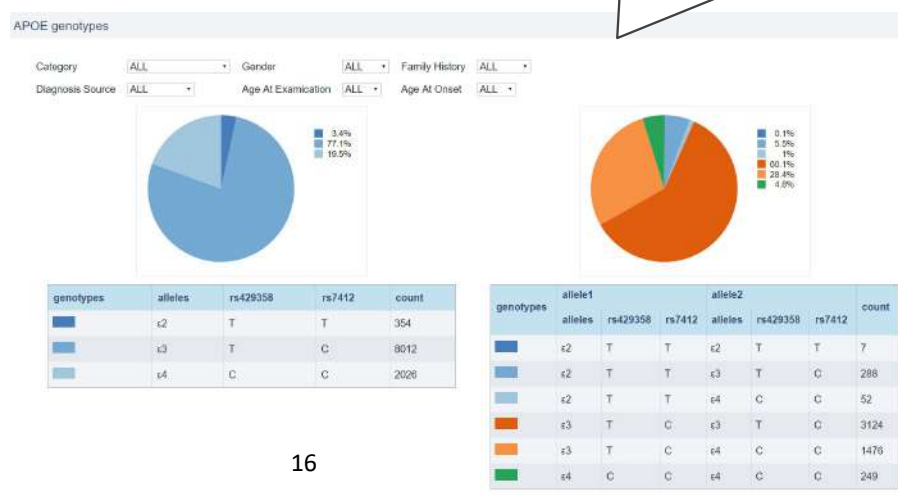
疾患領域固有の画面

認知症領域

2018年1月1日医学会新聞より



APOE遺伝型頻度グラフ
認知症の発症リスクに関わることが知られているAPOE遺伝子の遺伝型の割合を、“types of dementia”, “gender”, “family history”, “diagnosis source”で絞り込み、確認することができる



16

Submission IDの付与とデータ登録者の表示

変異詳細画面に、Clinical Significance, Condition, Citationとともに、Submission IDとデータ登録者情報を表示

例) NRAS p.Gln61Arg (p.Q61R)

MGeND

Showing 1 to 4 of 4 entries Show 10 entries

Clinical significance	Last evaluated	Condition	Origin	Submission ID	Submitter	Institute	Citation
		acute myeloblastic leukaemia		MGS000005	Keizo Horibe	National Hospital Organization Nagoya Medical Center	
		myelodysplastic syndromes		MGS000005	Keizo Horibe	National Hospital Organization Nagoya Medical Center	
		Carcinoma of pancreas (disorder)		MGS000021	Manabu Muto	Kyoto University	
				MGS000021	Manabu Muto	Kyoto University	

ClinVar

Showing 1 to 10 of 24 entries Show 10 entries

Clinical significance	Last evaluated	Review status	Condition	Origin	Links
	2016-05-31	no assertion criteria provided			Detail
	2016-05-31	no assertion criteria provided	Nasopharyngeal Neoplasms		Detail
	2016-05-31	no assertion criteria provided	Neoplasm of brain		Detail

論文投稿時の変異情報登録先データベースへ

17

データ受付・登録状況

2019年3月時点

	Variants	GWAS	HLA allele data
Cancer	25,075(9041)	---	---
Rare/Intractable disease	13,513 (2459)	---	---
Infectious disease	2 (2)	155,098 (22,358)	1,306 (999)
Hearing loss	122 (122)	---	---
Dementia	7631 (7760) APOE: 12,298 (5196)	410 (414)	---
Others	2721 (1998)	14,324,204 (0)	3261 (0)

18

データ登録ポリシー（ELSI対応済）

登録可能なデータ

以下のいずれかを満たすもの

- ◆ 本事業のために、患者の同意を得た上で取得されたバリエーションデータ
- ◆ 本事業以外で取得されたバリエーションデータで、以下の内容のいずれかが説明同意文書に入っているもの
 - (1) 解析結果をデータベースに登録すること
 - (2) 解析結果を学術論文で公表すること
- ◆ 学術論文や研究班の報告書、公的データベースなど、学術的に信頼された媒体ですでに発表されているバリエーションデータ

19

データ登録のための倫理対応およびガイドス

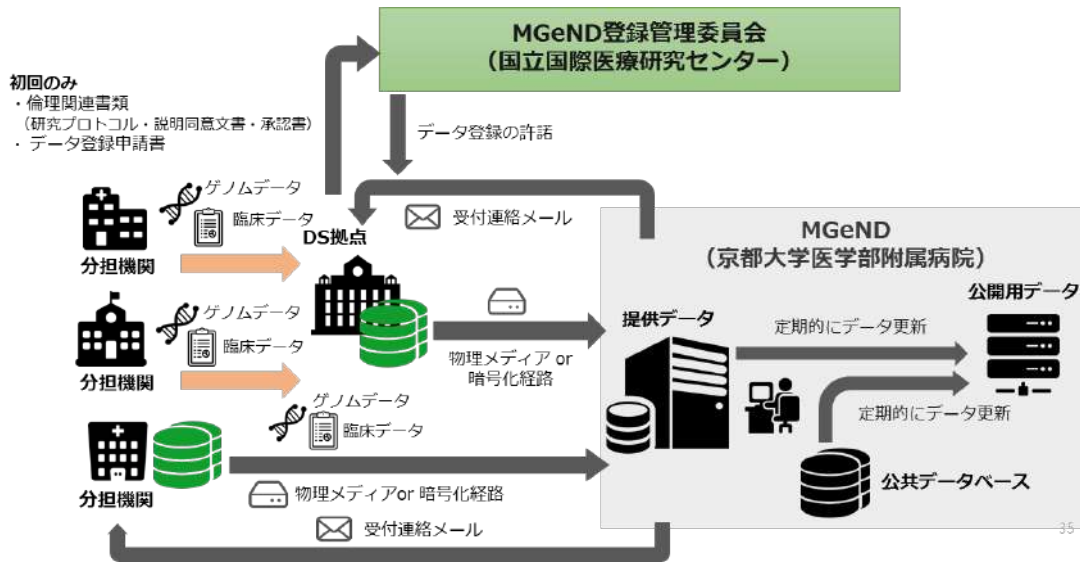
別紙「MGeNDデータ活用ガイドス整理表」

20180315 (ver.7)

ガイドス番号/ データベース種別/ 利用するデータ項目名	ガイド ス 項目	提供元側		DB側			
		提供時のデータの状況	個人情報該当性	手続き等の対応	受領時のデータの状況	個人情報該当性	手続き等の対応
① 統合DB MGeND (非制限公開で疾患バ リアントを公開)* 「疾患名、遺伝子名、 1～数箇所程度の SNP等の遺伝型、 (年齢(層))、性別(不 明・混合を含む)」**	A	元データ(診療録や研究 データ等)が存在する/バ リアントデータ。 (いわゆる連結可能な匿名化 されているデータ、 あるいは、 連結不可能な匿名化されて いるが照合可能な診療録等が 施設内に存在しているデータ。)	提供側施設で、 個人情報に 該当する。	・本人同意を措いている場合①: 本DBへの提供を明記した研究計画書と説明同意書が倫 理審査委員会に承認され、本人に説明を行って、同意を得 たとき。 →提供可能。 ・本人同意を措いている場合②: 既済の研究計画書において、データを「データベースに登録 する」,成果を「論文等で発表する」等の同意をすでに得て いるとき。 →提供可能(新たな倫理審査は不要)。 ・ただし、認知症などでデータ自体から個人識別性が十分に 認められないときは、下記「同意を得ていない場合」と同様の 扱いとする(同意書または、倫理審査委員会の承認を併 せてオプトアウトのいづれかを行えば提供可能。) ・本人同意を措いていない場合: データベース提供や論文発表等によるデータ利用の同意を 得ていないとき、診療目的のみで取得し研究同意を得てい ないとき。 →再同意、または、再同意困難であれば、非個人 情報化(1)が情報種別のものを全く分からなくすること、ある いは個人識別性が低減され特段の理由 がある場合通知・公開(倫理審査要)、もしくはオプ トアウト(倫理審査要)によって提供可能(ゲノム指針 15(2)ア～ウ)	対応表は受け取らず、 以降も対応表を要求し ない。 (提供元で付番した個人 識別可能な符号・番号 (ID等)は、ノリアント データに含まれていても 構わない。)	(匿名化程度で特 殊し保する対応表上の 間で、照合性が保たれ ているとはいえないた り。 また、⑤のDB側データ が存在する場合であ ってデータに個人識別 符号が含まれる場合、 それらの照合性によ り、個人情報に該当す る。)	提供元施設から対応表を受け取 らず、⑤のDB用の個人識別符 号を含むデータとの照合性を 適切に管理することとして、特 段の理由+指針1)に定められ た事項を公開することによ って、国内提供(ゲノム指針15 (2)イ)および国外提供(ゲノ ム指針11(4)ア)を行う。 (※倫理審査要、ゲノム指針 15(1)(2))
	B	もともと個人の情報を含 まない/リアントデータ。 (すでに複数の人のデータが まとめられた統計情報になっ ている、そもそも連結不可 匿名化されたものかわから ない情報であっても個人 識別符号を含まないもので ある、知能データ等。)	もともと個人情報 でない。	同意なく提供可能。倫理 審査不要。	提供元側に同じ。	データベース側 施設ではない。	「B」だけを収集する場合、 特に必要な対応はない。 「A」の収集もあわせて行 う場合、Aの対応によい。
	C	学術的な価値が定まり、 研究実用として十分に認 められ、研究用に広範囲 に利用され、かつ、一般 に入手可能な/リアント データであって、元デー タと紐づかないもの。	個人情報に該当 しない。	同意なく提供可能。倫理 審査不要。 (ゲノム指針22(1)により 指針適用範囲外のため。)	提供元側に同じ。	データベース側 施設ではない。	「C」だけを収集する場合、 特に必要な対応はない。 「A」の収集もあわせて行 う場合、Aの対応によい。

* ①以降のデータベース(DB)には、②AGD非制限公開DB、③AGD制限公開DB、④AGD制限共有DB、⑤共同研究DB、(全て仮称)がある。本表では①のみを説明している。
** これを本表では「ノリアントデータ」とよぶ。

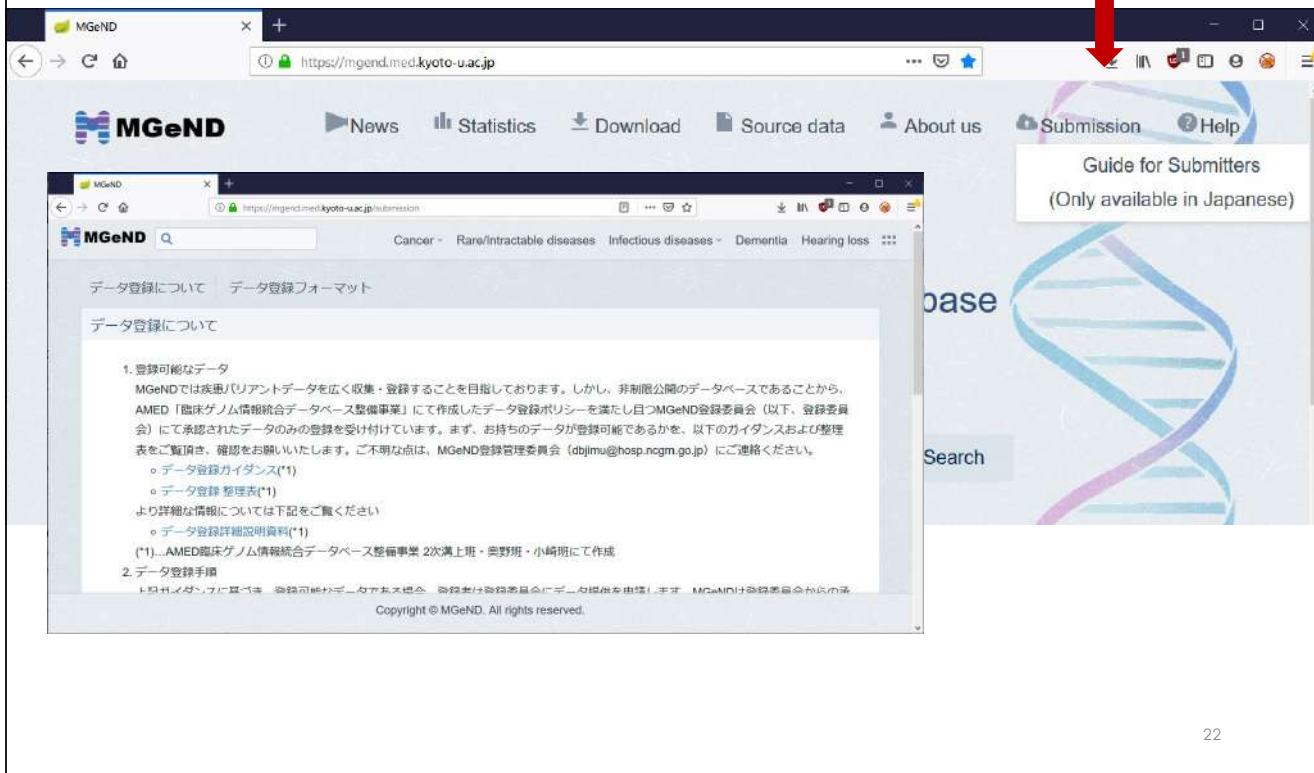
データ登録の流れ



データ受付の手順

1. データ登録機関からMGeND登録管理委員会へデータ登録申請書送付
2. MGeND登録管理委員会による倫理関連書類の確認
3. MGeND登録管理委員会によるデータ登録の承認
(1から3は初回のみ; ただし異なる研究計画によるデータは毎回必要)
4. DS拠点・データ登録機関からMGeND(京大)へデータ送付
5. MGeNDにて公開データベースにデータ登録

データ登録手順、倫理対応およびガイダンス、登録フォーマットなど
データ登録に関する情報は、MGeNDのホームページ上に掲載しています



The screenshot shows the MGeND website interface. The top navigation bar includes 'News', 'Statistics', 'Download', 'Source data', 'About us', 'Submission', and 'Help'. A dropdown menu for 'Submission' is open, displaying 'Guide for Submitters (Only available in Japanese)'. Below this, a search bar and a DNA double helix graphic are visible. An inset window shows the 'データ登録について' (About Data Registration) page, which contains information about data submission procedures, including a list of links for 'データ登録ガイド' (Data Registration Guide) and 'データ登録フォーマット' (Data Registration Format).

TOGO TVにて、MGeND使用法の動画公開中



The screenshot shows the TOGO TV website, which is a channel for life science databases and tools. The main content area features a video player with the title '臨床ゲノム情報統合データベース MGeND を使ってゲノムと疾患の関連を調べる' (Using the Clinical Genomic Information Integrated Database MGeND to Investigate the Association between Genomes and Diseases). The video is dated 2019-09-30 and is version 190920. The player includes standard controls like play, pause, and volume. A sidebar on the left offers search filters and categories such as '講習会 実習資料 (AJACS)', 'ゲノム・核酸 配列解析', and 'タンパク質 配列・構造解析'.

ご清聴ありがとうございました

ヒトバリエーションデータ登録のための 倫理面での対応について

大阪大学大学院医学系研究科
加藤 和人

概要

- MGeNDデータ利活用ガイダンス
- 利用の際の倫理面の対応について
- MGeNDデータ登録ガイダンス（簡略版）
- MGeND登録申請書
- MGeNDホームページから公開

MGeNDデータ利活用ガイドンス

- 本ガイドンスは、臨ゲノ2次溝上班の分担研究者である大阪大学医学系研究科・加藤和人のグループが素案を作成した後、三省ゲノム指針事務局（と個人情報保護委員会）とのやり取りを経て、出来上がったものです。
- 重要な点のいくつか、（例：提供研究者→国内へのデータ提供によりDBへ→DBが国内外に非制限公開でデータ公開）は、個人情報保護法および研究倫理指針の解釈に沿っているため、三省ゲノム指針事務局と個人情報保護委員会とのやり取りの中で提案されました。
- 本ガイドンスは、今後も、法律・指針に沿いつつ、研究現場で運用しやすいように改訂していく予定ですので、ご質問・ご要望など、遠慮なくお知らせください。

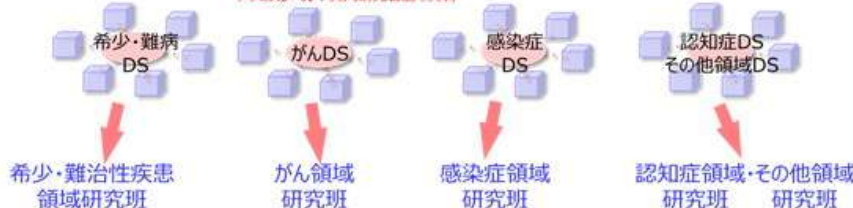
MGeND用データ利活用ガイドンス
（非制限公開バリエーションデータ用）
（2ページ）

[2018年3月
最終版]

日本人疾患バリエーションデータベース(①MGeND)

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

DS：各疾患領域グループのデータストレージ【制限共有】
内容：患者個人レベルのvcf等+臨床臨床情報
アクセスレベル：共同研究者間で共有



②～④
AGDデータ
ベース群

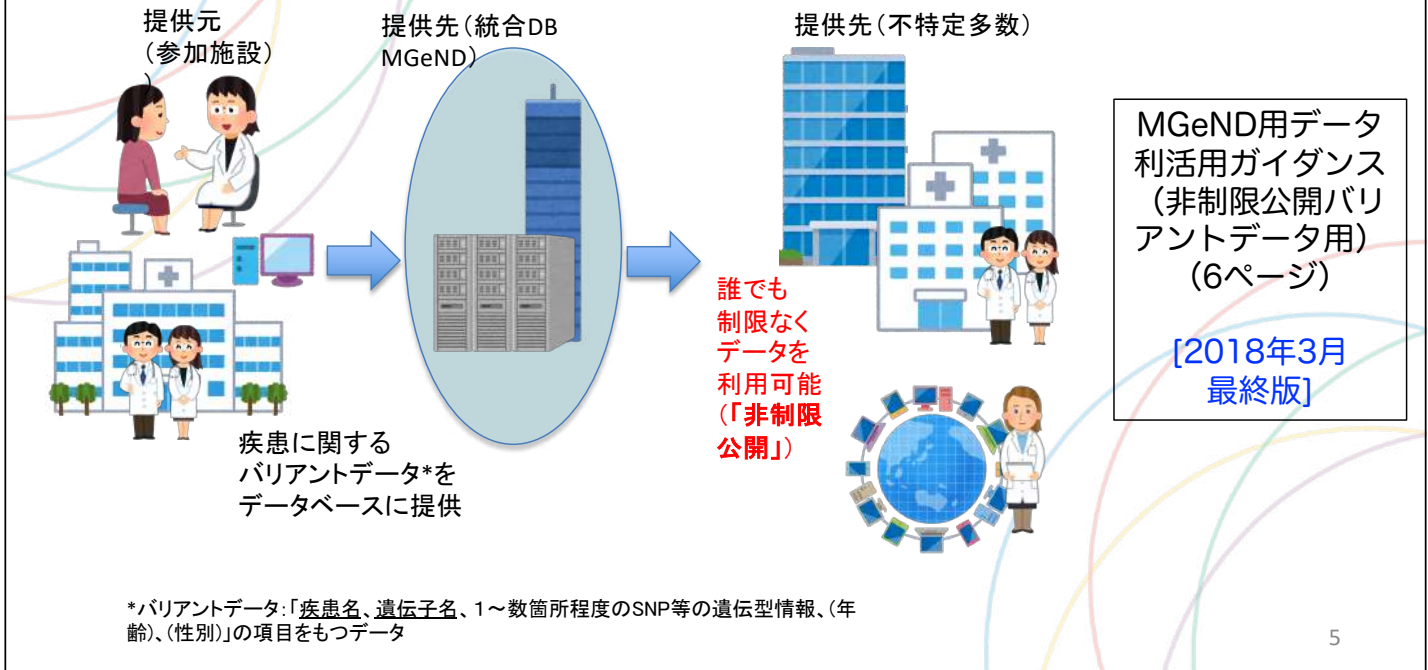
公的DB
【制限共有 または 制限公開】
内容：BAM、VCF等、ゲノム解析のRaw Data+限定された臨床情報
アクセスレベル（選択可能）：
制限共有：共同研究者間で共有
制限公開：データアクセス申請を承認された研究者が利用可能

統合DB：臨床ゲノム統合DB
【非制限公開】
内容：限定された臨床情報+診断名+変異情報
アクセスレベル：オープンアクセス

MGeND用データ利活用ガイドンス
（非制限公開バリエーションデータ用）
（5ページ）

[2018年3月
最終版]

非制限公開用バリエーションデータの流れ



データベースを介した利用を行うデータの項目

- 疾患名 (標準的な記載方法のもの)
- 遺伝子名
- 遺伝型情報 (Genotype) (上記遺伝子に関する1～数箇所程度のSNP等の多型や変異情報)
- (年齢 (層))
- (性別 (「不明」「混合」等を含む))

MGeND用データ利活用ガイドンス (非制限公開バリエーションデータ用) (7ページ)

[2018年3月最終版]

- ✓ 上記の項目を内容とするデータを、本ガイドンスでは、「バリエーションデータ」とよぶ。
- ✓ バリエーションデータは、診療録、研究データ、レガシーデータ等から抽出し、本データベースを介した利用を行う。
- ✓ 提供する際のバリエーションデータには、提供元で付与したID等が含まれる場合があるが、DB側で公開するデータは、上記囲み内の3 (あるいは5) 項目のみ。

MGeND利用の際の 倫理面の対応について

MGeNDホームページ[<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp>]

dbjimu@hosp.nogm.go.jp）にご連絡ください。' followed by a list of links: 'データ登録ガイダンス(*1)', 'データ登録整理表(*1)', 'データ登録詳細説明資料(*1)'. A red arrow points to the 'データ登録整理表(*1)' link with the text 'データ活用ガイダンス/整理表 登録ガイダンス(簡易版)'. Another red arrow points to the 'データ登録申請書' link with the text 'データ登録申請書'. At the bottom, a red arrow points to the footer text '難病・稀少疾患領域の皆様：MGeNDのご案内と臨床ゲノム情報統合データベース整備事業へのご協力をお願い' with the text '難病班への紹介資料 8'." data-bbox="63 608 949 913"/>

“Submission”メニュー
→Guide for Submitters

データ活用ガイダンス/整理表
登録ガイダンス(簡易版)

データ登録申請書

難病・稀少疾患領域の皆様：MGeNDのご案内と臨床ゲノム情報統合データベース整備事業へのご協力をお願い

難病班への紹介資料 8

すぐに登録可能なデータ

2. 臨床ゲノムデータベース事業以外の研究や解析により取得されているバリエーションデータで、以下の内容が患者（研究参加者）への説明同意文書に入っているデータ

- (1) 「解析した結果は**データベースに登録**します」または、
- (2) 「解析した結果は、**学术论文等で発表**します」

(※指針等の解釈により、国内データベースへの提供の同意は取得できていると判断されます。機関の倫理審査委員会への報告も不要です)

→上記の同意内容を確認していただいた上で、**すぐに登録可能です。**

3. 学术论文や研究班の報告書など、学術的に信頼された媒体ですでに発表されているバリエーションデータ（自身の論文や参加された研究班による公的な報告書に加え、他の研究者が発表した論文や報告書から取得したデータを含む）

(※「学術的な価値が定まり、研究実績として十分に認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般入手可能な」情報として、ゲノム指針対象外)

→そのまま、**登録可能です。**（対象となる報告書など詳細はお問合せください）

(判断用フローチャート)

April 2018 ver2.0 (臨ゲノ 1次班用)

皆様がお持ちの疾患バリエーションデータは、どのようなものでしょうか？

学术论文や研究班の報告書など、学術的に信頼された媒体で**すでに発表**されているデータである。
(臨ゲノのデータであるかどうかは問いません)

Yes

No

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業開始後（本事業のため）に、パネル解析やエクソーム解析など広範なゲノム解析の実施について**同意（※）を得た**上で、ゲノム解析し、取得されたデータである。

※データベースへの提供を含む

Yes

No

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業以外の研究や解析により取得されたデータで（広範なゲノム解析の実施についての同意はないが）、「(1) 解析した結果は**データベースに登録**します」または「(2) 解析した結果は、**学术论文等で発表**します」という内容が説明同意文書に入っているデータである。

Yes

No

疾患バリエーションデータはすぐに提供できます。 MGeND登録委員会にメールでご連絡いただき、登録申請をお願いします。
(簡単な申請用紙に記入、提出していただきます。委員会での確認終了後、データの受け取りを行います※)

登録の価値があるデータをお持ちの場合は、手続きについて助言します。ご相談ください。上記1-3に当てはまらないデータも、倫理審査委員会承認とオプトアウトで提供可能な場合があります。

※データを提供いただいてから、データベース上で登録・公開されるまで、2週間程度かかります。ご了承ください。

判断に迷われる場合は、MGeND登録管理委員会にお問い合わせください。

・ 本人同意を得ている場合（1）

提供元施設において、**臨床ゲノム情報統合データベース事業全体の内容**について説明を行い、患者や研究参加者から同意を得たとき。

例）本データベースについては、バリエーションデータを提供することを研究計画書とインフォームドコンセントに記載し、倫理審査委員会の承認と機関の長の許可を得た。また、そのインフォームドコンセントによって本人同意を取得した。

（さらに、本データベースが海外の研究者等にも利用されることが説明されていれば、なおよい。今後の変更申請において含めることを推奨する）

MGeND用データ
利活用ガイドンス
（非制限公開バリエーションデータ用）
（19ページ）

[2018年3月
最終版]

→ 本データベース(国内DB)へ提供可能

13

・ 本人同意を得ている場合（2）

提供元施設において、以前に取得したインフォームドコンセントのなかで、すでにデータベースへの提供についての同意が得られているとき。

例）「データベースに登録する。」「論文等で発表する。」等の文言が以前のインフォームドコンセントに記載されているとき。

このような場合、すでに(国内のDBへの提供の)同意が得られているとする。

「論文等で発表する」について：データベース登録が論文発表の条件になっている場合があることや、論文からキュレーターが収集したデータがデータベースに登録される場合があること、また、今回提供を呼びかけるデータは、「疾患名・遺伝子名・遺伝子型」であるため、使用するデータの量や種類が論文発表と同等かそれより少ないと考えられること、などの状況を鑑み、本データベースに関しては、「論文等で発表する」の同意によって、本データベース(国内のデータベース)への提供の同意が得られているものとする。

→ 新たな同意や倫理審査等の手続きを行うことなく、本データベース(国内DB)へ提供可能

MGeND用データ
利活用ガイドンス
（非制限公開バリエーションデータ用）
（20ページ）

[2018年3月
最終版]

（ただし上記は、データが誰のものか分からないようにした上でデータベースに登録する・論文発表する、という内容についての同意である。したがって、超希少疾患等でデータ自体から個人識別性が十分に除けないときには、同意が得られていないと考え、再同意または倫理審査委員会の承認を得てオプトアウトのいずれかを行う必要がある。）

14

MGeNDホームページ[<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp>]



Submission
Guide for Submitters
(Only available in Japanese)

“Submission” xメニュー
→Guide for Submitters

Medical Genomics
MGeND aims to
genomic variations

データ登録について データ登録フォーマット

データ登録について

- 登録可能なデータ
MGeNDでは疾患バリエーションデータを広く収集・登録することを目的としております。しかし、非制限公開のデータベースであることから、AMED「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」にて作成したデータ登録ポリシーを満たすMGeND登録委員会（以下、登録委員会）にて承認されたデータのみの登録を受け付けています。まず、お持ちのデータが登録可能であるかを、以下のガイドンスおよび整理表をご覧ください。確認をお願いいたします。ご不明な点は、MGeND登録管理委員会（djimu@hosp.nogm.go.jp）にご連絡ください。
 - データ登録ガイドンス(*)
 - データ登録 整理表(*)より詳細な情報については下記をご覧ください。
 - データ登録詳細説明資料(*)(*)...AMED臨床ゲノム情報統合データベース整備事業(2018年度) 奨励型・小規模にて作成
- データ登録手順
上記ガイドンスに基づき、登録可能なデータである場合、登録者は登録委員会にデータ提供を申請します。MGeNDは登録委員会からの承認連絡を受け登録者に登録手順を連絡します。おおまかな流れは下記の通りです。
 - MGeND登録管理委員会へデータ登録申請書を送付: djimu@hosp.nogm.go.jp
 - MGeND登録管理委員会より承認を行います（倫理審査情報などから登録可能かのみを確認）
 - 必要に応じて登録管理委員会より倫理関連書類の提出を求める場合があります
 - MGeND登録管理委員会によるデータ登録承認の連絡（1から3は初回のみですが、研究計画単位で新たに申請が必要です）
 - MGeNDより登録手順について連絡、以下のデータ登録フォーマットに基づきデータをご準備いただき、登録

データ利活用ガイドンス/整理表
登録ガイドンス(簡易版)
データ登録申請書

難病班への紹介資料

15

ご清聴ありがとうございました

問合せ：大阪大学大学院医学系研究科医の倫理と公共政策学
email: lecture@eth.med.osaka-u.ac.jp

AMED臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
「ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築(溝上班)」



遺伝子診療の現場から (クリニカルシーケンスからの MGeND登録)

古庄知己、山口智美、福嶋義光

信州大学医学部遺伝医学教室
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

2019年度ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会
2019/10/9 於 毎日インテント

古庄(旧福嶋)分担班

- クリニカルシーケンスの実施と人材育成を行う大学病院の代表として、信州大学が運営
 - 信州大学医学部附属病院での活動が基本
 - 「**第一次先進的ゲノム医療実装施設**」の7大学病院が協力
 - 自施設で、遺伝性・先天性疾患に関する**診療目的の**遺伝子解析(クリニカルシーケンス)を行ってきた大学病院
 - 東京女子医科大学病院
 - 千葉大学医学部附属病院
 - 島根大学医学部附属病院
 - 金沢医科大学病院
 - 三重大学医学部附属病院
 - 鳥取大学医学部附属病院
 - 北里大学病院

ミッション

- 大学病院におけるゲノム医療実装のためのクリニカルシーケンス実施とデータ登録促進
 - 大学関係のクリニカルシーケンス分科会の組織とその統括
 - 分科会で得たクリニカルシーケンスの臨床ゲノムデータの集約とそのMGeNDへの登録
 - クリニカルシーケンスに関する専門家の育成

発表内容

- 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの紹介
- 同センターにおけるクリニカルシーケンス体制の確立・発展
- クリニカルシーケンスからのMGeND登録促進

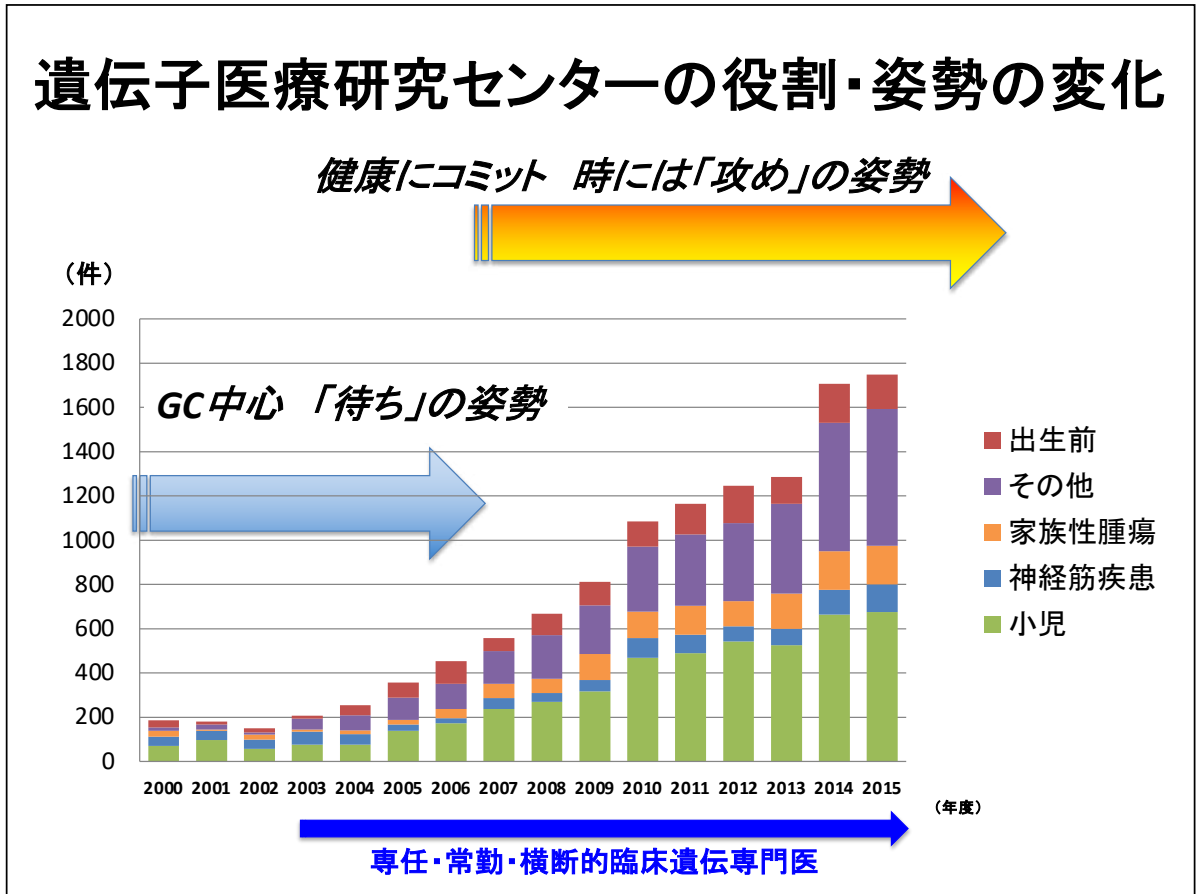
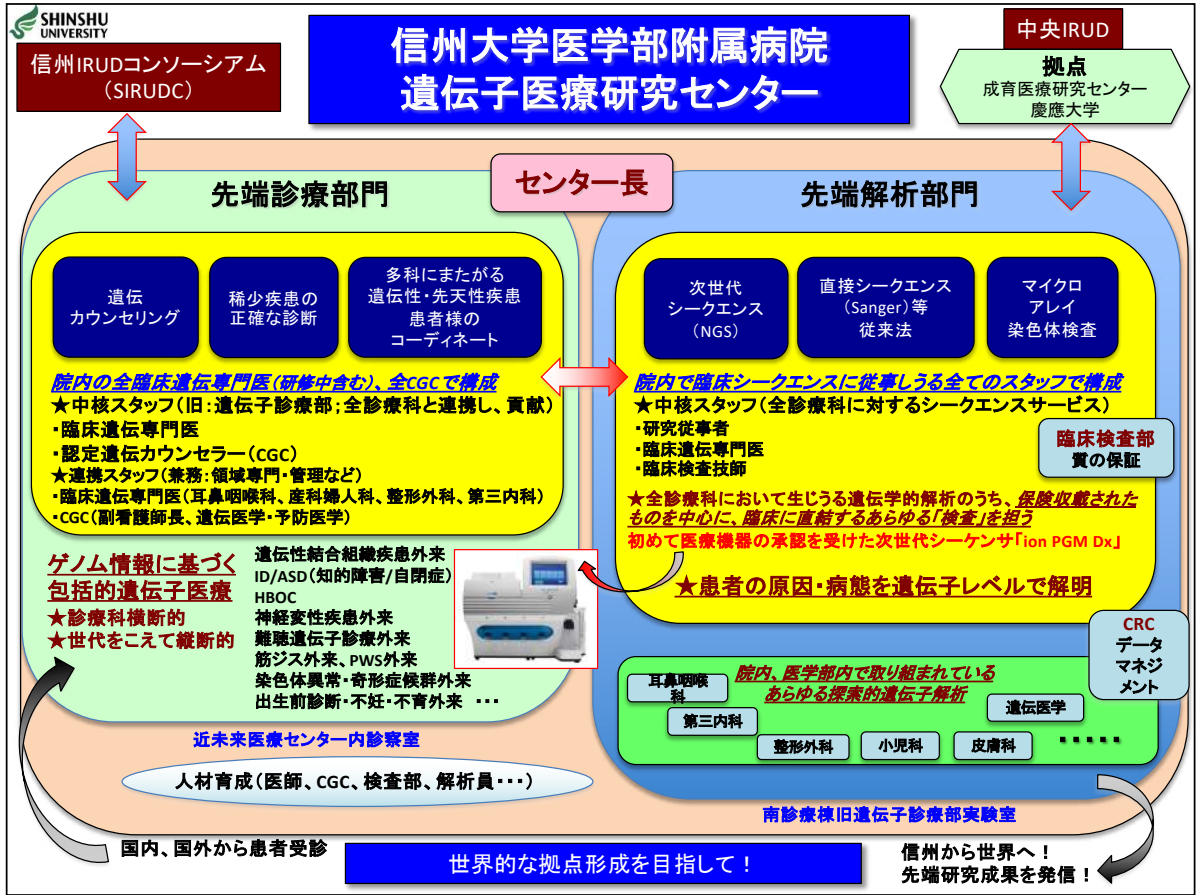
発表内容

- 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの紹介
- 同センターにおけるクリニカルシーケンス体制の確立・発展
- クリニカルシーケンスからのMGeND登録促進

信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部 ⇒遺伝子医療研究センター

- 遺伝医療を推進するための診療部門
 - 1996(平成8)年5月に院内措置で設立
 - 2000(平成12)年4月に文部科学省の認可
 - 2016(平成28)年10月、先端解析部門を立ち上げ、「**遺伝子医療研究センター**」として生まれ変わりました
- 病院診療における役割
 - **遺伝カウンセリング**を行うことによる貢献(診断告知、出生前診断、発症前診断)
 - 正確な診断、適切な**遺伝学的検査**を通じた貢献
 - 遺伝性・先天性疾患患者の**健康管理ステーション**としての貢献

専任医師が主体となり、
遺伝医療に専念する部署～日
本ではまだ数少ない！



遺伝性・先天性疾患プロジェクト

信大病院における特色のある外来・チーム医療 遺伝カウンセリングから健康管理へ

あらゆる診療科から、あらゆる年代(周産期、小児、成人)の、あらゆる疾患群の紹介

- 結合組織疾患(マルファン症候群、エーラスダンロス症候群)
- 多発奇形症候群、染色体異常症
- ID外来(原因不明の知的障害児を対象としたマイクロアレイ解析、次世代シーケンスによる原因検索)
- FAP(家族性アミロイドポリニューロパチー)
- MEN外来(多発性内分泌腫瘍症)
- 難聴遺伝子診療外来
- DMD(デュシャンヌ型筋ジストロフィー)チーム医療
- PWS(プラダ-ウィリ症候群)チーム医療
- 信州HBOCワーキング
- がんのクリニカルシーケンス
- HOPEFUL外来(小児がん経験者のクリニカルシーケンス)
- 遺伝性循環器疾患(心筋症、不整脈、肺高血圧、FH)

診療科の垣根が低い
信頼関係がある
⇒機動力のある仕組み
⇒紹介元・先関係を
こえた共同診療体制

発表内容

- 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの紹介
- 同センターにおけるクリニカルシーケンス体制の確立・発展
- クリニカルシーケンスからのMGeND登録促進

遺伝学的検査をめぐる国内事情～2016

診療報酬改定	遺伝病的検査	保険点数	遺伝カウンセリング加算(点)
平成20年度	13疾患(群)	2,000	500
平成22年度	15疾患(群)	2,000	500
平成24年度	36疾患(群)	4,000	500
平成26年度	36疾患(群)	3,880	500
平成28年度	72疾患(群)	3,880	500

遺伝学的検査をめぐる国内事情～2016

診療報酬改定	遺伝病的検査	保険点数	遺伝カウンセリング加算(点)
平成20年度	13疾患(群)	2,000	500
平成22年度	15疾患(群)	2,000	500
平成24年度	36疾患(群)	4,000	500
平成26年度	36疾患(群)	3,880	500
平成28年度	72疾患(群)	3,880	500

ほとんどの遺伝学的検査において、受託先がない

遺伝学的検査をめぐる国内事情～2016

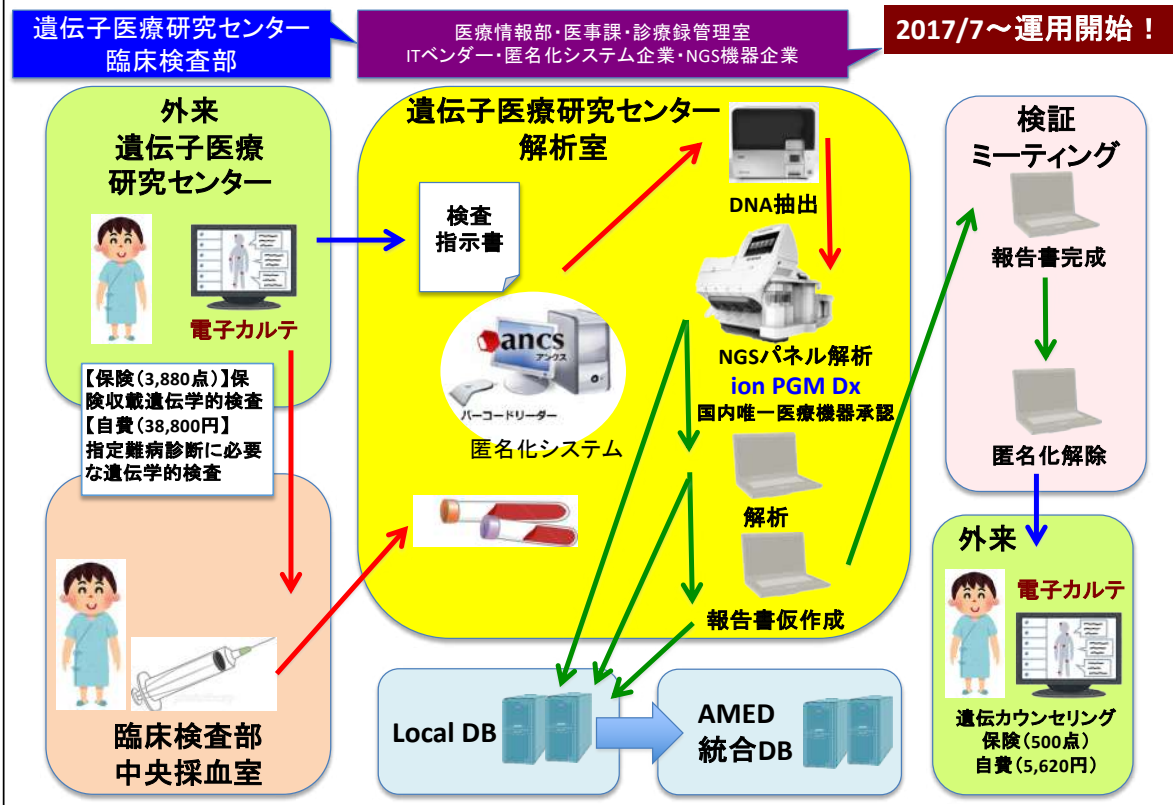
診療報酬改定	遺伝病的検査	保険点数	遺伝カウンセリング加算(点)
平成20年度	13疾患(群)	2,000	500
平成22年度	15疾患(群)	2,000	500
平成24年度	36疾患(群)	4,000	500
平成26年度	36疾患(群)	3,880	500
平成28年度	72疾患(群)	3,880	500

ほとんどの遺伝学的検査において、受託先がない



GENDIA (www.gendia.eu) は欧米・アジア・豪州の100以上のラボと国際ネットワークを構築、NGSを含む3,000種類以上の遺伝学的検査を実施

信大病院クリニカルシーケンス体制 2017～

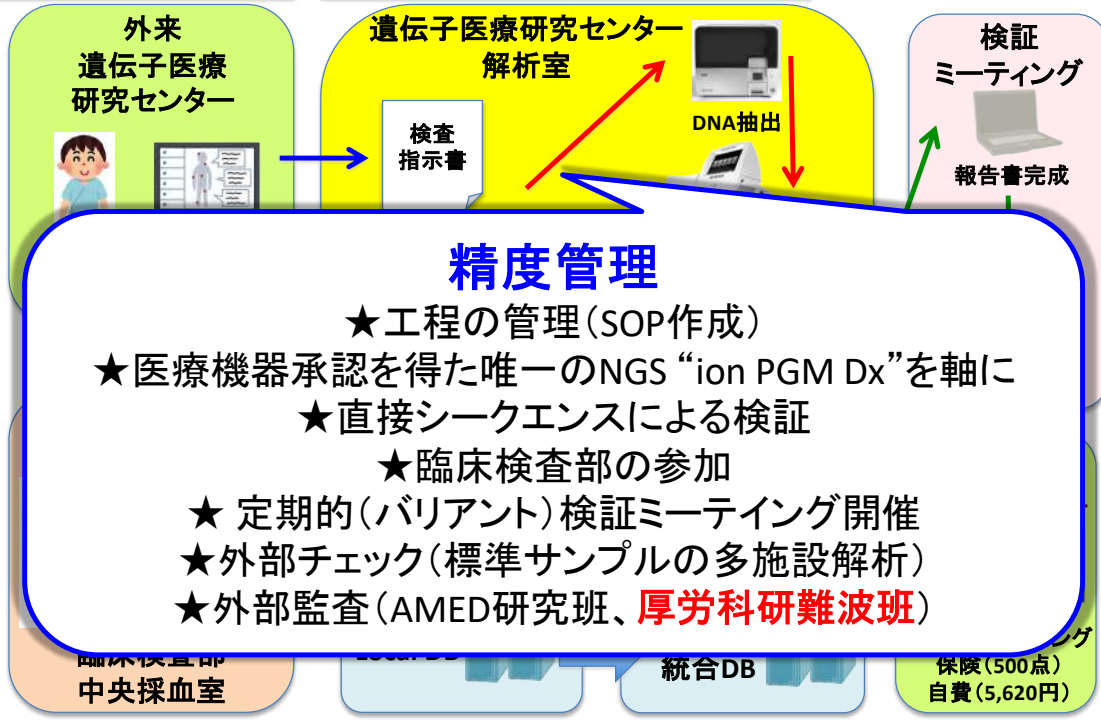


信大病院クリニカルシーケンス体制 2017～

遺伝子医療研究センター
臨床検査部

医療情報部・医事課・診療録管理室
ITベンダー・匿名化システム企業・NGS機器企業

2017/7～運用開始！



外来構成・エキスパートパネル

	月	火	水	木	金
午前	<ul style="list-style-type: none"> ・解析スタッフミーティング(1/W) ・NGS/CMA検証ミーティング(1/M) ・がんクリ ・HOPEFUL 	<ul style="list-style-type: none"> ・外来(全般) ・がんクリ 	<ul style="list-style-type: none"> ・がん患者様拾い上げ作業等 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンガーミーティング(1/W) ・難聴遺伝子診療外来(宇佐美、古庄) ・がんクリ 	<ul style="list-style-type: none"> ・外来(全般)
午後	<ul style="list-style-type: none"> ・ID外来(高野) 	<ul style="list-style-type: none"> ・外来(全般) 	<ul style="list-style-type: none"> ・成人神経外来(中村) 	<ul style="list-style-type: none"> ・結合組織疾患外来(古庄) 	<ul style="list-style-type: none"> ・外来(全般)
夕方	<ul style="list-style-type: none"> ・IDミーティング(1/3M) 	<ul style="list-style-type: none"> ・IRUD診断委員会(1/2M) 	<ul style="list-style-type: none"> ・HBOCワーキング(1/3M) 	<ul style="list-style-type: none"> ・DMDミーティング(1/3M) 	<ul style="list-style-type: none"> ・検査提出症例検討会(1/W) ・症例検討会(1/W) ・PWSミーティング(1/3M)

信大病院クリニカルシーケンス体制 2017～

遺伝子医療研究センター
臨床検査部

医療情報部・医事課・診療録管理室
ITベンダー・匿名化システム企業・NGS機器企業

2017/7～運用開始！



研究ではない診療としての実施

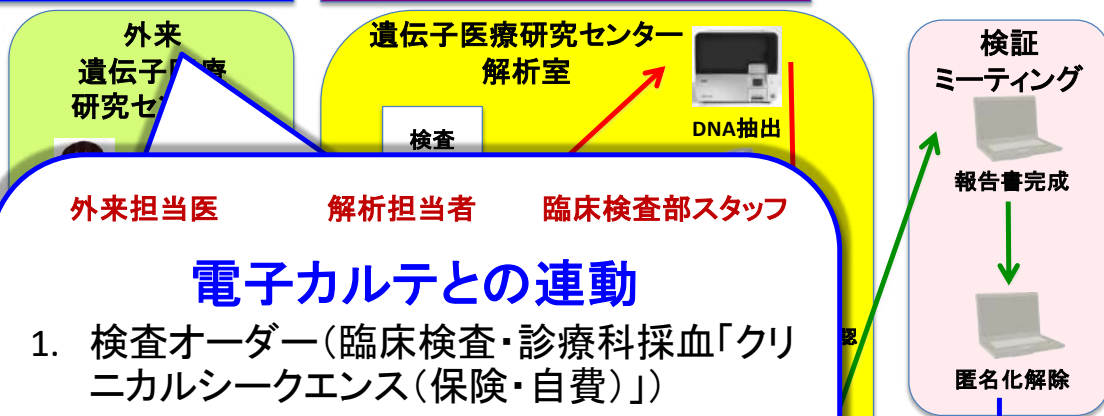
- ★解析機器は原則、病院購入、病院設置、「研究」には不使用
- ★臨床検査部(2019.3.18、ISO15189取得)との共同運用
→医療法改正に対応
- ★解析に必要な消耗品、解析機器の保守費用は病院支出
- ★特許・著作権に抵触しないAnnotationソフトウェア等の選択
- ★解析者に依存しない(半)自動化BI～報告書作成プロセス
- ★Turn-around-timeの設定(3-4か月)

信大病院クリニカルシーケンス体制 2017～

遺伝子医療研究センター
臨床検査部

医療情報部・医事課・診療録管理室
ITベンダー・匿名化システム企業・NGS機器企業

2017/7～運用開始！



外来担当医 解析担当者 臨床検査部スタッフ

電子カルテとの連動

1. 検査オーダー(臨床検査・診療科採血「クリニカルシーケンス(保険・自費)」)
2. 依頼書作成(文書作成)
3. 報告書アップロード(検査番号に紐付けて返却、閲覧にはPW要)
4. 説明文作成(文書作成、患者様の同意を得て公開)
5. 遺伝カウンセリング加算(外来処置・検査)

外来
電子カルテ
遺伝カウンセリング
保険(500点)
自費(5,620円)

使用しているカスタムパネル

遺伝性結合組織疾患パネル (51遺伝子)	保険パネル1 代謝・免疫系 (56遺伝子)	保険パネル2 循環器・神経系 (45遺伝子)	保険パネル2 症候群系 (38遺伝子)
<ul style="list-style-type: none"> ・エーラス・ダンロス症候群全病型(2017国際分類準拠) ・マルファン症候群 ・ロイス・ディーツ症候群 ・大動脈蛇行症候群 ・家族性胸部大動脈瘤及び大動脈解離 ・心房細動・僧帽弁逸脱・動脈蛇行 ・冠動脈瘤・解離及び動脈蛇行 ・二尖大動脈弁 ・ピールズ症候群 ・シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群 ・FLNA関連脳室周囲異所性灰白質/耳・口蓋・指症候群 ・単独の水晶体偏位 ・カミュラチ・エンゲルマン病 ・骨形成不全症 	<ul style="list-style-type: none"> ・フェニルケトン尿症 ・メーブルシロップ尿症 ・ホモシスチン尿症 ・シトルリン血症 I 型 ・アルギニノコハク酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症 ・イソ吉草酸血症 ・HMG血症 ・グルタル酸尿症 I 型 ・複合型カルボキシラーゼ欠損症 ・メチルクロニルグリシン尿症 ・MCAD欠損症 ・VLCAD欠損症 ・三頭酵素欠損症 ・CPT1欠損症 ・原発性免疫不全症候群 ・TRAPS ・家族性地中海熱 ・CAPS ・CPS1欠損症 ・OTC欠損症 ・アルギナーゼ欠損症 ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 	<ul style="list-style-type: none"> ・DMD/BMD ・先天性QT症候群 ・網膜芽細胞腫 ・神経有棘赤血球症 ・先天性筋無力症候群 ・プリオン病 ・神経フェリチン症 ・ペリー症候群 ・先天性大脳白質形成不全症 ・PCDH19関連症候群 ・先天性赤血球形成異常性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> ・栄養障害型表皮水疱症 ・ウィルソン病 ・メンケス病、Occipital horn症候群 ・色素性乾皮症 ・ムコ多糖症 I、II 型 ・ゴーシェ病 ・ファブリー病 ・ボンベ病 ・低フォスファターゼ症 ・頭蓋骨早期癒合症 ・ロスマンド・トンブソン症候群 ・アンジェルマン症候群 ・スミス・マゲニス症候群 ・ウォルフラム症候群 ・タンジール病 ・高IgD症候群 ・化膿性無痛性関節炎、壊疽性膿皮症、アクネ症候群 ・レット症候群 ・ソトス症候群 ・結節性硬化症 ・CHARGE症候群 ・アラジル症候群 ・NF1 ・オスラー病

2017年時点、自費

使用しているカスタムパネル

遺伝性結合組織疾患パネル (51遺伝子)	保険パネル1 代謝・免疫系 (56遺伝子)	保険パネル2 循環器・神経系 (45遺伝子)	保険パネル2 症候群系 (38遺伝子)
<ul style="list-style-type: none"> ・エーラス・ダンロス症候群全病型(2017国際分類準拠) ・マルファン症候群 ・ロイス・ディーツ症候群 ・大動脈蛇行症候群 ・家族性胸部大動脈瘤及び大動脈解離 ・心房細動・僧帽弁逸脱・動脈蛇行 ・冠動脈瘤・解離及び動脈蛇行 ・二尖大動脈弁 ・ピールズ症候群 ・シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群 ・FLNA関連脳室周囲異所性灰白質/耳・口蓋・指症候群 ・単独の水晶体偏位 ・カミュラチ・エンゲルマン病 ・骨形成不全症 	<ul style="list-style-type: none"> ・フェニルケトン尿症 ・メーブルシロップ尿症 ・ホモシスチン尿症 ・シトルリン血症 I 型 ・アルギニノコハク酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症 ・イソ吉草酸血症 ・HMG血症 ・グルタル酸尿症 I 型 ・複合型カルボキシラーゼ欠損症 ・メチルクロニルグリシン尿症 ・MCAD欠損症 ・VLCAD欠損症 ・三頭酵素欠損症 ・CPT1欠損症 ・原発性免疫不全症候群 ・TRAPS ・家族性地中海熱 ・CAPS ・CPS1欠損症 ・OTC欠損症 ・アルギナーゼ欠損症 ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 	<ul style="list-style-type: none"> ・DMD/BMD ・先天性QT症候群 ・網膜芽細胞腫 ・神経有棘赤血球症 ・先天性筋無力症候群 ・プリオン病 ・神経フェリチン症 ・ペリー症候群 ・先天性大脳白質形成不全症 ・PCDH19関連症候群 ・先天性赤血球形成異常性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> ・栄養障害型表皮水疱症 ・ウィルソン病 ・メンケス病、Occipital horn症候群 ・色素性乾皮症 ・ムコ多糖症 I、II 型 ・ゴーシェ病 ・ファブリー病 ・ボンベ病 ・低フォスファターゼ症 ・頭蓋骨早期癒合症 ・ロスマンド・トンブソン症候群 ・アンジェルマン症候群

実臨床に役立つ遺伝学的検査の提案
基礎研究⇔検査⇔臨床研究

例: 循環器疾患パネル
 循環器内科と共同開発
保険: QT延長症候群、ヌーナン症候群
自費: 心筋症、ブルガダ症候群、肺高血圧症、オスラー病、高脂血症

2017年時点、自費

平成30(2018)年度診療報酬改訂

診療報酬改定	遺伝病的検査	保険点数	遺伝カウンセリング加算(点)
平成20年度	13疾患(群)	2,000	500
平成22年度	15疾患(群)	2,000	500
平成24年度	36疾患(群)	4,000	500
平成26年度	36疾患(群)	3,880	500
平成28年度	72疾患(群)	3,880	500
平成30年度	77疾患(群)	容易3,880 複雑5,000 極複雑8,000	1,000

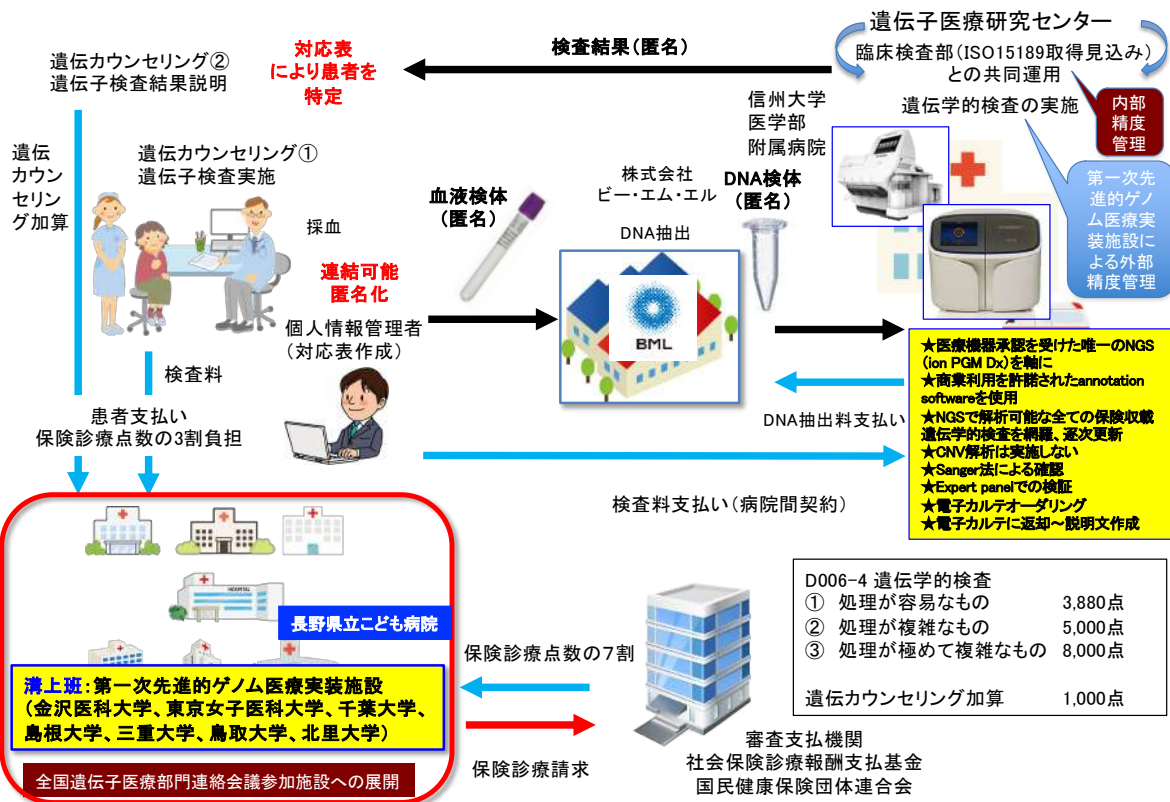
対象疾患増加、解析コスト・GC人件費等に配慮のある保険点数！

ほとんどの遺伝学的検査において、受託先がない



受託体制の整備
信大、かずさDNA研究所等

遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンス・ネットワーク



発表内容

- 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの紹介
- 同センターにおけるクリニカルシーケンス体制の確立・発展
- **クリニカルシーケンスからのMGeND登録促進**

MGeND登録の流れ

- クリニカルシーケンスを行った**全例**に、MGeNDへの登録に関する同意が得られる仕組み

《データベース登録事業への協力について》

当院は、日本におけるゲノム医療の基盤構築を目的として、日本医療研究開発機構（AMED）「臨床ゲノム統合データベース事業」に参加しております（註）。当院で匿名化した臨床情報およびゲノム情報（遺伝学的検査の結果）を、このデータベースに登録することに関しても、併せて同意いただければ幸いです。

註：ゲノム情報と疾患や症状の特徴との関連について、日本人を対象にした検証を行い、臨床及び研究に活用できる臨床情報と遺伝情報の統合的データベースを整備する事業です。当院では、稀少・難病を対象とした事業（①）と疾患領域横断的な事業（②）の両事業に参加しています。

- ① 稀少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備（機関名：東京大学医学部附属病院 研究開発責任者名：辻 省次）
- ② **ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築**（機関名：国立国際医療研究センター研究所 研究開発責任者名：溝上雅史；京都大学大学院医学研究科 研究開発責任者名：奥野恭史）

遺伝学的検査説明文より

MGeND登録状況(2018/1～2019/8)

- 受付:348例
- 解析済み:287例
- **MGeND登録(含予定)数:120例**
 - 2017年度、17例;2018年度、59例
 - 病的バリエーション(Pathogenic/Likely-pathogenic)検出例は全例登録
 - Excelファイルを別途作成する点で煩雑
 - 全解析データを登録することも視野に入れ、医療情報部およびITベンダーと共同して、システムを開発してきた
 - 匿名化システムの使用(完備)
 - 専用回線(VPN等、統合DBより指示あれば準備可能)を用いて(半)自動化できれば、より安定的に持続可能

登録120例 疾患リスト

- | | | | |
|----------------|-----|-----------------|----|
| • 結合組織疾患 | 76例 | • 頭蓋骨異形成 | 1例 |
| • QT延長症候群 | 6例 | • アルポート症候群 | 1例 |
| • てんかん | 6例 | • ソース症候群 | 1例 |
| • ヌーナン症候群 | 3例 | • アラジール症候群 | 1例 |
| • オスラー/肺動脈肺高血圧 | 3例 | • トリーチャーコリンズ症候群 | 1例 |
| • 頭蓋癒合症 | 2例 | • 高コレステロール血症 | 1例 |
| • ウィルソン病 | 2例 | • 色素失調症 | 1例 |
| • フェニルケトン尿症 | 2例 | • 神経線維腫 | 1例 |
| • 心筋症 | 2例 | • モワットウィルソン症候群 | 1例 |
| • 知的障害 | 2例 | • 運動失調症 | 1例 |
| | | • 原発性免疫不全症 | 1例 |
| | | • 慢性肉芽腫 | 1例 |
| | | • リンチ症候群 | 1例 |
| | | • 若年性ポリポーシス | 1例 |
| | | • 低リン血症性くる病 | 1例 |

MGeND登録の持続的発展には クリニカルシーケンスの関与が必須

- 当センターの試算(年間登録数)
 - 約100例/人口200万人(長野県)
 - 約5,000例/日本全体
- 研究 v.s. クリニカルシーケンス
 - 研究成果の登録はいずれ終わりが来るが(研究費・研究期間)、クリニカルシーケンスに終わりはない(人類が生存する限り、遺伝性・先天性疾患はある)
- 海外の動向
 - 検査会社(LabCorp等)がClinVarの登録に積極的に関与
- 今後の計画
 - 当センターのNGSによるクリニカルシーケンスのパッケージを検査会社に移管

謝辞

- このような発表の機会をいただき、AMED臨床ゲノム統合データベース整備事業代表・溝上雅史先生、本勉強会を企画・準備をされました加藤和人先生、山崎千里先生に深謝いたします。また、日頃、クリニカルシーケンスの発展のために協力している信州大学および連携施設の方々にも感謝申し上げます。

ご静聴ありがとうございました

