

日本医療検査科学会

令和5年度第1回遺伝子・プロテオミクス技術委員会 議事録

日時：2023年4月15日（土）14：30～15：50

開催場所： 東北大学医学部 星稜会館 Tel：022-717-7000

〒980-8575 宮城県仙台市青葉星陵町 2-1

会場：2F 大会議室 B + オンライン会議 ZOOM

議案

1. 今年度からの体制について（審議事項含む）
 - 1) 委員長が村上正巳先生から中山智祥先生に交代した（前回委員会で承認された）。
 - 2) 糸賀栄先生から副委員長を辞任したいとの意向があったため、新副委員長の提案をする。
 - 3) 委員の交代について。
2. 委員会活動報告
 - 1) MALDI-TOF MS WG 報告（資料 1）
 - 2) がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG 報告（資料 2）
 - 3) 遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 報告（資料 3）
3. 2023 年秋に開催予定の技術セミナーについて
4. 他学会大会などの情報について（報告事項）

日本遺伝カウンセリング学会学術集会、日本遺伝子診療学会大会、日本人類遺伝学会大会、日本医療検査科学会大会などの日程、場所、大会長の情報
5. その他審議事項

配布資料

議案

名簿案

資料 1：MALDI-TOF MS WG 報告

資料 2：がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG 報告

資料 3：遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 報告

資料 4：他学会などの情報

出席者 ※敬称略、途中出席者・途中退席者含む

中山 智祥	日本大学医学部 病態病理学系臨床検査医学分野
糸賀 栄	かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進部
村上 正巳	群馬大学大学院 医学系研究科臨床検査医学
土田 祥央	日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
曾川 一幸	麻布大学生命・環境科学部
松下 一之	千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部
末岡 榮三朗	佐賀大学医学部附属病院臨床検査医学
東田 修二	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臨床検査医学分野
横田 浩充	慶應義塾大学病院 臨床検査技術室
南木 融	筑波大学附属病 院検査部
橋口 照人	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野
小飼 貴彦	獨協医科大学 ゲノム診断・臨床検査医学講座
村田 正太	千葉大学医学部附属病院検査部
安田 和成	三重大学医学附属病院 中央検査部
奥川 喜永	三重大学医学部附属病院 ゲノム医療部
長田 誠	群馬パース大学 保健科学部 検査技術学科
上地 幸平	国立大学法人 琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部
堀内 一樹	信州大学医学部附属病院 臨床検査部
泉 絢子	群馬大学医学部附属病院検査部
中條 聖子	H.U.フロンティア株式会社 マーケティング本部
日比 正彬	株式会社エスアールエル 遺伝子・病理部 ゲノム解析課
福井 崇史	株式会社ファルコバイオシステムズ バイオ事業統括部
山口 敏和	株式会社ビー・エム・エル 先端技術開発本部
森 篤雄	(株)ニッポンジーン
奥村 元	ビオメリユー・ジャパン株式会社 臨床マーケティング部
藤永 あずみ	ブルカー・ジャパン株式会社
吉本 倫子	シスメックス株式会社 学術本部
副島 隆浩	栄研化学株式会社 営業統括部マーケティング推進室 MKT 部
宮下 大地	群馬大学医学部附属病院検査部
平本 卓	群馬大学医学部附属病院検査部
於保 恵	佐賀大学医学部附属病院検査部
大瀬 塁	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

議事内容

1. 今年度からの体制について

- 1) 委員長が村上正巳先生から中山智祥先生に交代した。村上正巳先生と中山智祥先生よりご挨拶いただいた。
- 2) 事務局が群馬大学医学部附属病院検査部から日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野に移局し、宮下大地先生からご挨拶いただいた。
- 3) 村上正巳先生から名簿の再確認と再編成の依頼があった。
- 4) 糸賀栄先生から副委員長を辞任したいとの意向があったため、新副委員長の提案をした。新副委員長は麻布大学 曾川一幸先生が推薦され満場一致で承認された。
- 5) 新任委員について。

- ・前回の会議から平本 卓先生（群馬大学医学部附属病院検査部）、奥川喜永先生（三重大学医学部附属病院）、於保 恵先生（佐賀大学医学部附属病院検査部）、大瀬 塁先生（ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社）が新任委員として委員会に参加された。
- ・3名の先生よりご挨拶いただいた。

2. 委員会活動報告について

1) MALDI-TOF MS WG 報告（資料 1）

曾川一幸先生（MALDI-TOF MS WG 代表）

- ・昨年度は第2回 MALDI-TOF MS による細菌同定の外部精度管理調査を実施した。
- ・実施期間は2022年の12月から2023年1月の年末年始であった。
- ・参加施設はMALDI Biotyper（ブルカー・ジャパン）使用施設：184施設とバイテック MS（ビオメリュー・ジャパン）使用施設：41施設の計225施設であった。
- ・対象菌株はグラム陽性球菌 *Enterococcus faecium* とグラム陰性桿菌 *Stenotrophomonas maltophilia* の2種類とした。
- ・培養法等は前回第1回とほぼ一緒としたため問題はなかった。
- ・データ解析であるが、MALDI-TOF MS に関してはデータベースを使用しているため、定量値ではなく同定スコア値で評価している。参加施設から精度を標準偏差指数（standard deviation index: SDI）で評価するのは定量値でないためおかしいのではないかと意見があり、次回は評価を標準偏差（standard deviation: SD）で評価する予定である。
- ・今回は評価をきちんと評価できている施設を評価 A、少し劣る施設を評価 B、同定出来なかった施設を評価 D とした。
- ・結果から225施設の中で同定出来ていなかった施設は3施設あった。
- ・評価 B の施設からは機器のメンテナンスが2年以上放置している施設があることが分かり、きちんとメンテナンスされていない機器を評価できた。
- ・今回村上先生にお願いして参加全施設に参加証を2023年3月31日付で発送した。

・昨年度の委員会で村上先生から本調査を事業化するとのご提案から第3回 MALDI-TOF MS による細菌同定外部精度管理調査は費用を頂くことになり、参加費 4,000 円を考えているとのアンケートを実施した。アンケート結果より「参加する」が 164 施設、「参加しない」が 61 施設であった。「参加する」が 164 施設であったため本年度は事業化を考えている。

・本委員会前に開催した MALDI-TOF MS WG において本年度は真菌・グラム陽性球菌・グラム陰性桿菌の 3 菌種で実施することが決まった。また、本年度は実施時期を 2023 年の 8 月から 2023 年 9 月で結果報告期間を 1 ヶ月間の期間を保つと決まった。

・本学会の事務局と参加費の振込先等を整備する。

・学会名にするのか委員会名にするのかはまだ検討中であるが、認定証明書の発行も考慮している。

中山先生：非常に精力的に活動されており委員会および学会のプレゼンスを上げていただいている活動となっている。一番の問題点は費用である。参加施設の 225 施設が参加費を付けると参加希望が 164 施設まで減っている。その理由は参加費用がネックになったのではないか。

曾川先生：施設によっては費用を払えないところもある。MALDI-TOF MS の精度管理調査については日臨技で実施しているが、日臨技ではメーカーからのフィードバックがされていない。本委員会および WG では評価の悪い施設はメーカーからフィードバックをさせて頂いている。サービス面を上げることによって今後施設数が増えるのではないか。今回 305 施設にメールを送り、参加するという意図が 229 施設から連絡があり、実際実施して頂いたのは 225 施設であった。横の繋がり、あるいはフィードバックを良くすれば参加施設は増えるのではないか。もう一点、ISO を取っている施設はで外部精度管理調査を 2 つ以上やらないといけないので、これを加えることで 2 つになるので参加施設も増えるのではないかと思う。

中山先生：ISO 15189 取得施設で 2 つ必要ということだが、MALDI-TOF MS 以外あるいは遺伝子関連検査以外でも 2 つ必要ということなのか。

曾川先生：そのような認識で良いと思う。

中山先生：参加費用の件、今回は参加証明書を発行しているが、今後は認定証明書発行したいとのこと。昨年の秋の理事会で発行するのであれば参加証明書ではなく認定証明書だろうという発言があった。きちっとお金をとって認定証明書を発行した方が良い。

村上先生：今回ありがとうございました。参加できないという施設があるのは参加費用 4,000 円が高いというわけではなく施設の性質上払えないということか。

曾川先生：参加費 4000 円が高いわけではないと聞いている。施設でお金を出すことができないと伺っている。参加費用の高い低いが問題ではないと伺っている。

村上先生：できるだけ多くの施設に参加頂きたいので、仕組みを検討するのが今後の課題である。

中山先生：認定証明書の発行に関しては理事会への上申が必要かと思う。参加頂いた WG の先生方にコメントをお願いしたい。

末岡先生：於保恵先生に当院の状況をお聞きしたい。

於保先生：当院は部下が測定した。細菌同定自体はメーカーに問い合わせ問題なく測定できた。

曾川先生：今回は 2 回測定して頂いたが、次回は 1 回測定とするのが WG で決まった。恐らく今までこのような大規模な MALDI-TOF MS 細菌同定のサーベイ報告はないので、英文と邦文の論文化を進める。

村田先生：実際には自分で測定していないが、外部精度管理調査をすることでいろいろ問題点も挙がってきた。自施設の ISO の件に関して 2 つの外部精度管理に参加しなければならないのだが、これでクリアできる。引き続き是非進めて頂きたい。

安田先生：参加させて頂いて自分で測定したわけではないが、次回から 1 回測定にして頂けるので分かり易くてよい。菌株も真菌を含めて 3 菌種なので、より精度管理として良くなるのかなと思う。

中山先生：今年度の実施は夏頃の予定なのか。

曾川先生：仕事の負担にならないように、今年度は全国的にサーベイの比較的少ない 8 月 9 月で実施させて頂く。

中山先生：医学部には依頼していないのか。例えば臨床検査医学分野とか。

曾川先生：近畿大学医学部の1件、MALDI-TOF MS が導入されていてブルカーの方から依頼させて頂いた。あとは臨床検査センターが入っている。MALDI-TOF MS は両メーカーで375施設に導入されているのだが、全施設から参加の意向のメールを頂いた。

2) 遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 報告 (資料 3)

中山智祥先生 (遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 代表)

・まず外部精度管理評価として以下の2通りのシステムを構築した。一つは日本医療検査科学会 遺伝子・プロテオミクス技術委員会として行うものでホームページに掲げている。もう一つは日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野として行う。

・今回 遺伝子・プロテオミクス技術委員会の委員の方にお声をかけ実施して頂いた。

・外部精度管理評価について2022年度は2施設に実施していただいた。

遺伝子の名前は匿名にしたい。実施されている施設のみに遺伝子のお名前をお伝えした。ある遺伝子の Single nucleotide variant, つまり1塩基が他の塩基に変わるタイプを実施していただいた。2つの施設は

三重大学医学部附属病院ゲノム医療部 実施責任者 奥川喜永先生

獨協医科大学 ゲノム診断・臨床検査医学 実施責任者 小飼貴彦先生

であった。各施設の実施責任者に公表をご同意頂いたので公表した。2つの施設は非常に協力的で良かった。

・2022年度中に実施証明書を発行した。実施証明書は委員長名とWG長名の連名で発行させて頂いた。今後は理事長名での発行も考えている。

・奥川喜永先生、実施の際の感触・感想等ありますか。

奥川先生：技師さんに実施して頂いた。10検体について Single nucleotide variant を検出させて頂いた。結果をどうやって返したら良いか分かりにくかったが、検査自体は特に問題なく行われた。結果も我々にフィードバックしていただいて、技師さんと共有することで当院の検査の外部精度管理評価の確認という意味では非常に魅力があった。是非今後も協力したい。

中山先生：本当にありがとうございました。プライマー等自腹で実施して頂いた。今回は人間のサンプルで同意頂いている。反省点はセンス鎖とアンチセンス鎖のどちらの表記で実施するかを明記すればよかった。今回はメールであったが、どういう形で報告書を送って頂くかを統一すればよかった。ご協力ありがとうございました。小飼貴彦先生、感触・感想等がありますでしょうか。

小飼先生：我々も2回目だが参加させて頂いた。1回目は研究室がバックアップ体制の形で実施させて頂いたが、今回は臨床体制で実施することにし1年目あるいは2年目の塩基配列決定法を始めたばかりの技師さんにプライマー等を全部作ってもらい、こちらは見守り体制で実施させて頂いた。結果、非常に良い成績をいただいたので大変現場も自信になった。別の遺伝子についても検討されることで、また是非次回も参加させて頂きたい。引き続きよろしくお願いいたします。

中山先生：励みになる言葉を頂いた。現場からも自分たちのモチベーションが上がったとのことで実施した甲斐があった。今回は病院で実施して頂きありがとうございました。前年度の秋の委員会でご提案頂いた Single nucleotide variant ではないが *UGT1A1* 遺伝子を計画している。CAP サーベイにメニューがいくつかあるように、メニューを広げれば参加施設も多くなるかもしれない。今後は毎年度実施する予定である。1年に1回は一つの施設で実施することを考えている。郵送の費用を含めた参加費用を検討している。

村上先生：参加費用について小飼貴彦先生はいかがでしょう

小飼先生：実費で負担する。お金では買えないものなので異存はない。

奥寺先生：病院の中での外部精度管理評価という意味合いで参加するので、病院としてお金を出すという形で実施する。

中山先生：認定証についても検討する。ISO では2つ以上のサーベイということでこの遺伝学的検査のクロスチェックもいろいろな施設に広げられれば良いと思う。

小飼先生：ISO の認定の場合には2つ取ったほうがよいということで、今回のクロスチェックは基本的にはサンガー法で実施するが、世の中では NGS で走っている雰囲気がある。次世代なくサンガー法で2つ揃えるとしたら何を選べば良いか。ISO で遺伝子枠のものをとっておけば、取りあえずは2つ揃うとかそういうような考え方で良いのか。

中山先生：そういう風に考えている。なぜ *UGT1A1* 遺伝子を選んだかという臨床検査で実施されているから選んでいる。

小飼先生：CAP サーベイとかも選ばなければあるので、その辺もっておけば良いのか。

中山先生：そのような解釈で良いと思う。私の施設では CAP サーベイは病院ではなく医学部で実施している。*RET* 遺伝子に関して医局の研究費で毎年続けている。今後は本委員会独自のもので他の遺伝子も揃え検討していく。

3) がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG 報告（資料 2）

松下一之先生（がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG 代表）

- ・今年度から WG4 から WG 2 へ変更となった。この WG では細胞株を用いて各施設で運用しているゲノム解析法で実施して頂いた。
- ・結論から申しますと、分析プロセスを中心に行なった。
- ・千葉大学医学部附属病院検査部で細胞から核酸を抽出して 50 ng / μ l に調整してトータル 500 ng 程度配布させて頂き、各施設で普段使用している解析法で実施して頂いた。
- ・今回意味があったのは、いくつかの企業で既に保険で使われている検査も含め、アカデミアも協力して外部精度管理調査ができた。結論的には非常に良い成績であった。
- ・添付文書に書かれた Limit of Detection (LOD) これは通常、体細胞では 5 % variant allele frequency (VAF) だがそのリミットできちんと報告されていた。
- ・各施設ブラインドで実施したが LOD, VAF が 5 % 以上であればほぼ確実に検出されていたということが確認された。
- ・企業もアカデミアも初めてではあったが、お互いに解析の能力がほぼ充分であった。
- ・本調査結果は日本医療検査科学会誌に邦文での報告を予定している。WG の打ち合わせで合意された。
- ・今年度では、一つは分析前プロセスから、すなわち細胞から核酸を抽出するところと、その後、核酸抽出するところを実施予定である。分析プロセスではほぼ各施設、確実に検出が出来ることは分かったが、様々な解析、例えば核酸抽出等、分析前プロセスがばらつくと言われているので、実際そのようなことがあるのかを今年度は検討したい。細胞株が購入できるヒト検体もしくは本当の臨床検体で実施するかはこれから検討する。
- ・研究ではなく臨床検査の外部精度管理調査として倫理審査なしに臨床検体を使うということが目標。本調査は研究ではなくプロジェクトであり公衆衛生の向上以前の臨床検査の精度を確保するということであり、特に問題ないのではと言われている。詳細は資料を参照頂きたい。
- ・国内において、きちんとした定義がない LDT についても WG メンバーと議論し、分析前、分析後の各プロセスにおける薬事承認外検査に関しての考え方について意見の申し合わせをした。薬事承認が無いにも関わらず保険収載されている遺伝学的検査は本邦では既

に 300 近くある。これらの遺伝学的検査は外部精度管理調査をすることが極めて重要なので委員会から発信していく。

中山先生：WG 参加頂いた先生、発言できる方お願いいたします。

橋口先生：今回、松下先生にお声掛け頂き協力させて頂いた。鹿児島大学の検査部ではなく、病理部で実施して頂いた。病理部では精度管理ができたという事で喜んで頂いた。またご協力できればと思う。

奥川先生：自施設は in house で NGS を回しているという背景もあって、今回参加させて頂いた。

特に VAF とかも低値でばらつきが施設間によってでることが分かった。何よりも当院の結果に関して、ベンダーとどれぐらい、それがでるのか非常に興味深くて我々も参加して良かった。

松下先生：お互いに somatic な解析ができたので良かった。今後はバリエーションの検出に加えてアノテーションのところを本委員会で検討していく。オペレーションによって違ってくるのに関して、一律に結果を返すか返さないではなく、きちっと検査部門が確認することが今後は重要。

中山先生：先ほど松下先生が言及されたがんゲノムプロファイリング検査（ファウンデーションワン）における *MSH2*（MutS homolog 2）遺伝子についてお聞きしたい。それはがんゲノムであるからまずは組織で見つかり、Lynch 症候群の germline で見つかるということなのか。

松下先生：おっしゃる通り。既に報告例が散見されている。ファンデーションワンの somatic で検査されて結構検出されるのだが、germline の検査まで行かない場合もある。がんの患者さんが家族の中にいらっしゃるとう臨床側からこの遺伝子の変化は無かったのかと問い合わせが企業にいくのだが、実は検出されていたが、アノテーション段階で病的では無かったのではないとか VAF が低い等があるかもしれないが見落としに繋がりがねないかもしれないので臨床的には重要でないか。例ではあるが様々な遺伝性腫瘍あるいはアクションナブルな遺伝子の中身が評価されていない場合もあった。

末岡先生：ファンデーションワン側には当然伝えられていると思うが、見つかった場合にレポートで返ってくるということなのか。

松下先生：様々な海外レポートの疑義照会がPMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）の窓口にあるのだが、窓口は薬の副作用がメインである。しかし、PMDA側も医療機器の様々なインシデントレポートを整理していると聞いている。検査側としては医療機器あるいはゲノム解析レポートに対して疑問がある場合は国の窓口としてきちんと報告していくことが検査の性能を上げていくのではないかと思う。

中山先生：秘密保持契約についてご説明頂きたい。

松下先生：非常に重要なところである。臨床検査医学会では臨床検体を用いた検査の精度確認に関しては臨床検査の範囲内なので臨床研究ではないと考えられている。ところがまだまだそのような解釈が学会や国民レベルでコンセンサスを得られていない。遺伝子関連検査等において、患者さんの検体を検査の精度確認や維持確認等で使わせていただくことが容認されないと、その都度、臨床研究という形で精度評価を臨床研究で行わなければならないとうことは無理があると思う。倫理委員会では10施設位の学会の規模レベルでは大きな問題にならないのではと伺っている。

中山先生：シスメックスの方、もし発言があればお願いします。

吉本先生：委員会のメンバーの方に秘密保持契約を締結させていた背景としては、今回オンコパネルにおいてデータ解釈の時に添付文書と公開の情報に無いものをご説明する必要がでてくる可能性を感じ、予め秘密保持契約を締結させて頂いた。

中山先生：企業の方ともきちんと手続きをして頂いているとのこと。

末岡先生：目的外使用しないレギュレーションが重要かと思う。目的外使用しないという形で参加するということなのか。

松下先生：目的外使用しないことが大前提である。きちんとしたルールを作ることが必要で検査の学会からきちんと発信していくことが大事である。

4) 2023 年秋に開催予定の技術セミナーについて

中山先生：初日に技術セミナーがあるため早めに内容を決定したい。

曾川先生：膨大なデータが集まったので15分から20分程度講演会にて報告したい。

村上先生：講演会編はそれぞれの WG 報告で良いのではないか。実習編に関しては横田先生、南木先生いかがでしょうか。

横田先生：NGS の技術であれば本来望ましい。がんゲノム関連では実際の作業は少ないが、プロトコール含めがん関連遺伝子の紹介はできる。

南木先生：質量分析を取り上げてはどうか。曾川先生がいろいろ取り組まれているので。

曾川先生：今年度、外部精度管理調査を実施している。1 社 MALDI-TOF MS で今、細菌同定だけではなく薬剤感受性もできるので検討する。

南木先生：基礎的な核酸の抽出、定量も一つぐらいは取り上げるべきではないか。

中山先生：キアゲンとかプロメガとか。過去の技術セミナーとあまり重ならないように調べ検討する。これで 3 つ揃った。横田先生、南木先生、曾川先生とともに尽力する。

5) 他学会大会などの情報について（報告事項）

中山先生から日本遺伝カウンセリング学会学術集会、日本遺伝子診療学会大会、日本人類遺伝学会大会、日本医療検査科学学会大会、ならびに村上先生から第 64 回日本人間ドック学会学術大会の日程、場所、大会長、情報等の報告があった。

6) その他審議事項

特に発言はなかった。

次回開催予定 令和 5 年度 第 2 回 遺伝子・プロテオミクス技術委員会

日時：2023 年 10 月 7 日（土） 13:00-14:20

会場：パシフィコ横浜 511+512