

戦略的創造研究推進事業（社会技術研究開発）
2021(令和3)年度採択 プロジェクト企画調査
終了報告書

科学技術の倫理的・法制度的・社会的課題（ELSI）への
包括的実践研究開発プログラム

プロジェクト企画調査

「ポリジェニック・スコアの社会受容性に関する企画調査」

Study on Social Acceptability of Polygenic Score

企画調査期間

2021(令和3)年10月～2022(令和4)年3月

調査代表者／Principal Investigator

山本 奈津子

大阪大学 データビリティフロンティア機構 特任講師

NATSUKO Yamamoto

Specially Appointed Associate Professor
Institute for Datability Science,
Osaka University

1. 企画調査の概要

■概要：ポリジェニック・スコア（以下、PGS）は、ゲノム情報に基づいて個人の健康、知性、行動等を予測する技術である。一般の遺伝子検査の対象は医療的介入により恩恵を受けられる人々であるが、PGSでは正常範囲の人々も対象にすることができる。PGSは多くの分野に実装可能であり、既に民間企業によるサービス提供も始まっている。

個人が自身のゲノム情報を利活用する全ゲノム時代の技術的な幕開けとも言える PGS は、これまで人類が利用し得なかったゲノム全体を解析対象とする点において、ゲノム情報を部分的に利用する従来の多様な遺伝子関連技術における、法的、倫理的、社会的議論も包含する統合的な分析視座にもなり得る。このような見通しのもと、本企画調査では、法、経済、政策等の観点で PGS の社会への導入の諸条件、課題を考察する。また PGS と部分的に重なるビッグデータや AI の分野における幅広い議論を PGS の視点から論点整理し、社会の多様なステークホルダーと連携して議論することのできる場の創出を目指す。

■参画・協力機関：

慶應義塾大学、東北大学、東京大学、世界経済フォーラム第四次産業革命日本センター、バイオサイエンスデータベースセンター

■キーワード：

ゲノム情報、ポリジェニック・スコア、予測、社会受容性

■Summary:

The Polygenic Score (PGS) is a technology that predicts an individual's health, intelligence and behaviour based on genomic information. PGS is unique in that it predicts with a certain probability the risk of developing chronic diseases, height, life expectancy, educational attainment, preferences, etc., for people in the normal range who would not otherwise be eligible for intervention. PGS can be implemented in many applications in society and is already being offered by the private sector. PGS can be seen as the technological dawn of the whole genome era, in which individuals make use of their own genomic information. In this way, it will provide an integrative analytical perspective that encompasses legal, ethical and social debates on various conventional gene-related technologies that use genomic information partially. With this in mind, this research project will examine the conditions and challenges of introducing PGS into society from legal, economic and policy perspectives. It also aims to create a forum where a wide range of debates in the fields of big data and AI, which partly overlap with PGS, can be discussed from the viewpoint of PGS and in collaboration with various stakeholders in society.

■Joint R&D Organizations:

Keio University, Tohoku University, The University of Tokyo, World Economic Forum Centre for the Fourth Industrial Revolution Japan, National Bioscience Database Center

■Key words:

Genomic information, polygenic score, prediction, social acceptability

2. 企画調査の目標

近年ポリジェニック・スコア（以下、PGS と呼ぶ）という遺伝統計学的モデルが登場し、膨大な数の人のゲノム遺伝子情報と、体質や性質、行動特性等の表現型を組み合わせた計算結果を利用して、個人のゲノム情報からある表現型の出現確率をスコア化することが可能になった。PGS を用いると、個人の健康状態、寿命、学習達成度（学歴）、政治的選好、地域移動（経済状態）、危険行為への寛容度といった性格が、どの程度他の人と異なるのかを、説明したり予測したりすることができる。

PGS の社会での利用に関しては、疾病予防や薬の副作用予測など、医療分野への応用に大きな期待が寄せられている。また政治や経済などの社会科学分野においては、特に社会の不平等や格差等の問題解決への可能性が示唆され始めている。本企画調査では、PGS について、正確性や信頼性の現在のレベルに関する詳細な調査に加え、社会における利用可能性とその影響について、多分野協働による検討を行う。

3. 企画調査の内容と結果

3-1. 実施項目

- 項目 1：PGS の技術レベルに関する調査
- 項目 2：PGS の社会的影響の検討
- 項目 3：statement リストの検証と修正

3-2. 実施内容と結果

■項目 1：PGS の技術レベルに関する調査

ポリジェニック・スコア（PGS）とは、ゲノムの DNA 塩基配列情報のみから、人々の疾病や行動などの複雑な形質を予測し、疾病リスクや行動の蓋然性について、集団を層別化する新しい技術である。PGS は、パーセンタイルや分位数ごとに計算される。例えば、PGS の値が上位 1 パーセント（あるいは上位 10 分位などと表記）の人は、疾患リスクや重症度が、下位 1 パーセント（下位 10 分位など）の人に比べて 3~4 倍になる、といった確率的な予測となる。

PGS は ELSI 問題を含むと考えられるが、まだ技術開発段階のため、国内外に ELSI に関する活発な活動は見られず、学会等の ELSI 企画でもほとんど取り上げられていない。そこで本企画調査では開発動向や技術レベルなどの現状把握から始めることとし、学術雑誌を中心に調査し整理を行った。

a. 研究開発動向

研究開発動向を大まかに把握するため、医学・生物学文献データベース Pubmed 検索によりタイトル、アブストラクトに“Polygenic risk score”または、“Polygenic score”が出現する論文 1,648 報（2021 年まで）の年別論文数をグラフ化した。

論文数は 2015 年以降、右肩上がりの増加傾向が見られた。これらの文献から数十報を厳選して内容を読み込み、研究会で情報共有を行った。Pubmed 論文には、臨床的形質として、疾患冠動脈などの心疾患、糖尿病、乳がんや前立腺がんなどのがん、緑内障、アルツハイマーなどの精神疾患が含まれていた。応用の方向性としては、遺伝率が比較的高く、臨床診断に用いるバイオマーカーがない、あるいはバイオマーカーでの早期発見が困難な疾病に対して、PGS をバイオマーカーの代わりに利用することなど、医療への複数の用途が期待されていることがわかった。

こういった臨床的形質のほか、Pubmed 論文には、**非臨床的形質を対象とする社会科学系論文**も含まれており、2021 年までの 1648 報のうち 107 報が該当した。

また PGS は別の形質のリスクとの相関を計算することも可能である。例として、今回の PubMed 文献調査において、教育・学歴の PGS と正の相関が報告された形質をカウントした。**教育・学歴の PGS は、精神疾患、社会的地位や経済的地位のような社会的アウトカム、性格特性などの幅広い形質との相関関係が探索され、正の相関が認められていることがわかった。**これらの結果は、集団の健康の改善を目的とする**社会疫学**や、人間の行動と遺伝、脳の構造などとの関係を研究する**行動遺伝学**において重要であると考えられる。

これらの結果を研究会で共有し、項目 2 および項目 3 の議論の材料とした。

b. 技術発達の条件

複数のレビュー論文において、PGS の開発当初は利用できるデータの規模が小さかったために正確性がほとんどなかったが、**利用できるデータの規模が大きくなるにつれて正確性が向上する傾向**が報告されていた。**ゲノム解析の低価格化により、多くの個人のゲノムが解析されるようになり、**現在では、世界中のバイオバンク、国際的研究組織などにおいて、数万～数十万人規模のデータが蓄積され利用可能になっている。イギリスではさらに今後数年間で 300 万人分のデータを収集して PGS を改善するプロジェクトが進行する。日本でも主要な公的バイオバンク計画において、数十万人規模のデータを集積してきている。結論として、**PGS の技術発達の要件は出揃ってきており、急速に進展する可能性が極めて高いことが予想された。**

疾病や健康に関する情報のほか、**生活の質や行動に関連する多くの情報がゲノムとともに収集**されてきている。これについても、項目 2 および項目 3 の議論の材料とした。

c. 社会実装までのマイルストーンの推定

本企画調査において、**PGS がどのようなペースで社会実装に向かうのかを推定することは、次年度以降の本調査の計画を行う際の重要な情報となる。**そこで文献調査結果を用いて、社会実装までの**マイルストーンの推定を行った。**

社会実装の目安については文献によって一致していなかったが、一つの候補として、ある形質における**表現型分散の 10%以上の予測力が得られたとき**が考えられる。理由は、このくらいの効果サイズになると、熟練した観察者であれば肉眼で感知できる可能性が出てくることや、最上位と最下位のグループ間に 4 倍程度のリスクの開きが生じ、これは稀な単一遺伝子変異や喫煙が冠動脈疾患を引き起こすリスクと同程度であるといった点が挙げられていた。しかし実際には予測力だけではなく、疾病ごとの有病率の違いによる偽陽性の確率などいくつかの要素を組み合わせで応用への検討が進められると予想される。これも項目 2 と項目 3 の議論の材料とした。

d. 社会実装に向けた国内外の協調的取り組み

現在様々な表現型を対象とする PGS 開発が行われており、社会実装に向けて、予測力の向上や品質の保証を目指した **PGS データベースやガイドライン作り**といった国際的取り組みが進められていることが今回の調査でわかった。

医療分野においては、International Common Disease Alliance (ICDA)が、PGS に関する初の国際的なタスクフォース (“Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance”, ICDA PRS Task Force)を組織し、臨床応用に向けた課題に取り組み始めている。またイギリスでは具体的に、NHS のヘルスチェックプログラムに冠動脈疾患の PGS を組み込むと想定した場合の**制度上の問題点や社会的影響の評価が始まっている。**

e. DTC 遺伝子検査サービス

ビジネス分野においては、消費者に対する遺伝子検査サービスで PGS が利用されているという指摘が文献や海外のニュースサイトに現れていた。そこで当該製品のウェブサイトを調べてみた

ところ、ポリジェニック・スコアという用語は使われているものの、ゲノム全長にわたる個人の遺伝的特徴をスコアリングしている訳ではなく、従来知られている数十の遺伝子変異の効果を総合したものをポリジェニック・スコアと呼んでいるようであった。しかしすべての製品を調べることはできなかつたため、全体として実態は不明である。また米国では、体外受精における胚選択において、民間商業サービスの PGS がすでに利用されているという報告も存在した。

f. 従来の遺伝子検査技術との比較

項目1のまとめとして、従来の遺伝子検査技術と比較したときに PGSの何が新しいのか、社会にとって何がインパクトになりえるのかという ELSI 論点の導出につながる特徴を抽出し、研究会での項目2と項目3の議論に用いた。

■項目2：PGSの社会的影響の検討

項目1で整理した PGS の特徴を踏まえ、近い将来の社会実装を仮定したときに、どのような社会実装があり得るか、何が潜在的利点や潜在的リスクになるのかという点に注目して ELSI 論点を具体化する作業を行なった。また採択時コメントやサイトビジットでのコメントをもとに、PGSを足掛かりとして、全ゲノム時代を見据え、様々な遺伝子技術を総合的に分析するための仮説構築に取り組んだ。

最後に、PGS に特化した社会実装が間近に迫っていることを考慮して、PGS の ELSI を解決しながら技術開発を推進し実装を進めるためのロードマップと実施体制について考察し、次回本調査提案時のフレームワークを構想するための準備を行った。

a. PGSの潜在的利点

項目1の整理により、PGS 技術ではこれまでの遺伝子検査が対象としていなかった多くの疾病に加えて、体質、社会的アウトカムといった多岐にわたる形質に広がるという、全ゲノム時代の遺伝子技術の ELSI 論点導出につながる特徴が抽出された。

社会実装を仮定したときの潜在的利点としては、集団や個人の健康や社会的アウトカムの改善において、これまで改善の手段がなかった人々に、国や行政の医療や福祉サービスが行き届くという期待感が大きい。臨床分野では、いわゆる「生活習慣病」の PGS を公的な疾病予防サービスに組み込んで高リスクの人が一般的な発症年齢に達する前に定期検診を受けられるようにすることや、一部の緑内障のように病気が進行するまで多くの人が発症に気づかない疾患に対して PGS の大規模なスクリーニングを実施するといった利用が見込まれ始めている。

この他にも、①計算が比較的簡単であること、②ゲノム DNA のみがあればよく他の情報は必要でないこと、③唾液や血液等の侵襲性の低い方法で DNA が取得可能であること、④生まれたとき（あるいは生殖細胞のとき）から生涯のいつ測定してもゲノムの情報が安定であること、⑤生涯リスクの軌跡や人生のシナリオ推定が可能であること、が社会実装における有用性や強みになると考えられる。この強みを活かした PGS の用途として、従来はデータの取得が煩雑であったり高価であったりした予測技術を DNA のみで行う簡便な PGS に置き換えたり、高価な技術を使う前の一次スクリーニングに PGS を使うなど、経済や効率面での期待があると推測され、市場経済においても大きな成長が見込まれる。

b. PGSの潜在的リスク

PGS の第一のリスクは、社会実装によって既存の健康格差が悪化する懸念である。これは現在の PGS の技術水準と関係しており、文献で多くの論者が指摘していた。原因は、PGS 開発に利用できるデータが豊富に存在する欧米と、データの蓄積の少ないその他の国や地域、あるいは民族的な偏りである。この問題の解決にむけて、国内の民族集団の比率に基づき、マイノリティグループのデータを積極的に収集することとする米国などの取り組みが存在した。

第二のリスクは、PGS の結果が誤って解釈されることである。生物学的な説明は、還元論的、

決定論的、本質主義的な解釈に帰結しやすく、「自然主義的誤謬」として知られている。これは当該説明の正確性とは関係がないため、技術開発の当初より問題になる。生物学的説明は、精神疾患の人などの特定の行動に対する人々の寛容な態度を引き出すこともある一方、差別や偏見に基づく解釈や決定を下す原因ともなる。とりわけ現代の業績主義や能力主義的な社会制度のもとで、自己責任論による悪質な差別的処遇、社会的分断へとつながる懸念がある。PGS の解釈では、社会的・環境的要因が無視されて遺伝的要因が過度に強調される可能性があるため、具体的な場面を想定した詳細な検討が必要である。

第三として、疾病概念への影響が懸念されている。病気や疾病の概念や分類は、医療制度や生命保険、雇用などの様々な法・社会制度と深く結びついている場合があるが、疾患のサブタイプや、保因者、発症前の疾患「予備軍」などへの該当性が、PGS の実装により拡大したり範囲が変更されたりすると、これらの制度に少なからぬ影響があると考えられる。とりわけ PGS では、無症状で健康な膨大な数の人に、「**xx 予備軍**」を適用する可能性がある。

最後に、個人の自律性への影響がある。PGS の実装は、個人や集団の健康や生活の質を改善することが目的であるのか、それともそれは手段であって、本来の目的は個人の様々な局面での決定における自律性を高めることであるのかという点である。この点が明確にならなければ、PGS の有用性や価値を決定することができない。またこのことは、PGS の開発や実装を促進する際に、ELSI の問題をリスクベースで考えるのか、人権ベースで考えるのかという議論のフレームワーク設定にも大きく関わる。

b. 総合的な分析視座

以上をもとに、PGS が嚆矢となる全ゲノム時代の入り口にあって、全ゲノムの情報を利用し、さらにゲノム編集やエンハンスメントといった新規技術まで見通すことのできる総合的な分析視座を求めるとすれば、どのようなものになるかという問題の検討を行なった。議論の結果、そのような総合的分析視座には、何段構えかのレイヤー構造を組む必要があるという見通しを得た。

まず最上位のレイヤーでは、我々はどのような社会を望むのかという大きな視点で議論を行う必要がある。AI における深層学習などを含む最先端技術の価値に関する検討を行い、そのサブセットとして遺伝子技術を取り扱うことが可能である。その際、「人間中心 vs ポスト・ヒューマン」の対立を根源的問題として立て、ルネサンス以来続いてきた近代的な人間存在やローカルな地域のあり方を基準とした尺度から、サイバー空間などにおける必ずしも人間でない人工的存在や宇宙的なあり方の尺度までを考慮すると、人権、内心の自由、文化などの中心的価値と遺伝子技術の様々な利益との間の調整を行うことができるのではないかという仮説を構築した。またこれは国際政治から市場経済まで裾野が広く広がることを前提にする。

その下位のレイヤーでは、広い分野にわたって遺伝子やゲノムを利用することについて、何が問題なるのかを明確にする。この目的のために、さらに下のレイヤーでは、各分野でユースケースを想定して実際に何が起きるのかを調べ、シミュレーションを行って、導入にかかる制限や規制の根拠を具体化していく作業を行う。

c. PGS 実装に向けたロードマップと実施体制の構想

b.の具体的なユースケースを検討するレイヤーに相当するものとして、日本で PGS の開発を促進し実装を進める場合のロードマップと実施体制を構想した。PGS の精度や品質が整った段階で、精密医療や健康予防政策に少しずつ導入されていくと仮定している。医療や公衆衛生分野のインフラと制度整備に主な焦点を当てており、リスクベースと人権・価値ベースの両方の立場から必要な影響評価を行うという建てつけである。生命保険制度については、影響が大きく喫緊の課題であると考えられるため、特別に検討体制を設置する案とした。

次年度の本調査の計画に向けて、足りない部分を補いながら、b と c を合わせた検討体制を構想していく予定である。

■項目 3: statement リストの検証と修正

本企画調査では一般市民との対話は行わないが、次の本調査では一般市民や幅広いステークホ

ルダーとの対話を行うことが重要であるため、対話ツールのひとつとして statement リストを準備する作業を行なった。この手法は別の RISTEX プロジェクトにおいて、オックスフォード大学と大阪大学との共同で現在開発中のものである。

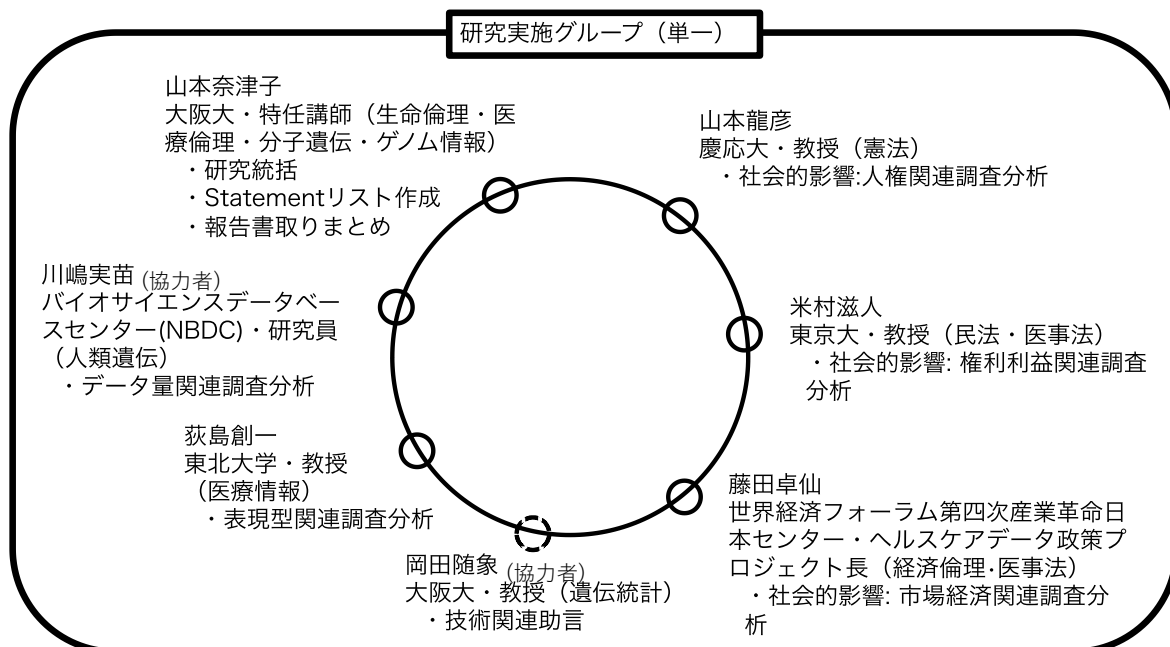
statement の候補は、「PGS の利用によって生活習慣病のリスクが早期にわかる」「PGS の結果によって生命保険が高くなる」「PGS の結果によって差別されない」「PGS の利用によってテロなどのない安全な社会になる」など、**個人の価値判断に関連した意見**である。この意見リストは、インタビューやアンケート調査の設問にも利用できるが、Q-sort 法などの因子分析にも利用可能である。Q-sort 法の手順の概略は、40~50 の statement をセットにして市民やステークホルダーに示し、一番重要であると思うものから一番重要でないと思うものまでランクづけしてもらう。その結果と市民やステークホルダーの属性との関連を分析する。例えば医療関係者と市民グループ間での技術導入についての価値観の違いを捉えることができる。

詳細は示さないが、これまでに数十の statement 候補を本研究メンバーで作成した。次の本調査では、この候補リストで Q-sort 法の予備実験を行い、新たな候補を付け足したり既存のリストから取捨選択を行ったりしながら、分析に適したリストになるように整える予定である。

■結果のまとめ

PGS の研究開発動向の基本調査をもとに今後の応用への道筋を推測する中で、採択時コメントで指摘されたポイントであった医療を始め様々な社会制度に及ぼす影響と ELSI 課題の具体的な洗い出しを行ない、それらの考察を通して、全ゲノム時代を見通す総合的な分析視座での仮説を導き出すことができた。これらの結果を用いて、PGS やゲノム編集といったゲノムを用いる先端技術の研究開発や社会実装が社会的に受容可能となる具体的な条件など、ELSI の現実的な解を手にすることを目指し、足りない体制や欠けている計画に留意した詳細な検討を行なっている。

4. 企画調査実施体制



〈実施体制図〉

5. 主な活動実績

- 1) 第1回研究会開催 2022年12月10日、オンライン
- 2) RInCA プログラム全体会議参加 2022年12月10日、東京
- 3) 第2回研究会（兼サイトビジット）開催 2022年2月1日、オンライン
- 4) 第3回研究会開催 2022年2月15日、オンライン

この他、項目ごとの担当者ミーティングや E メールでの検討を適宜行った。