



★シリーズ 最新のがん

がんゲノム医療の進展

西尾和人¹ 武田真幸² 福岡和也³ 中川和彦² 坂井和子¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室 ²近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門
³近畿大学医学部附属病院臨床研究センター

Trend of Cancer Genome Medicine in Japan

Kazuto Nishio¹, Masayuki Takeda², Kazuya Fukuoka³, Kazuhiko Nakagawa²,
Kazuko Sakai¹

¹Department of Genome Biology, Kindai University Faculty of Medicine

²Department of Medical Oncology, Kindai University Faculty of Medicine

³Clinical Research Center, Kindai University Hospital

I. はじめに

個人のがんのゲノム情報を調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に診断、治療、予防を行うことをがんゲノム医療・がんクリニカルシーケンスとよび、プレジジョンメディシンの中心的な存在になると考えられている。遺伝子変化は主にがん細胞に後天的に生じる体細胞系列の遺伝子の異常を指し、体細胞遺伝子変異のみならず遺伝子増幅(コピー数異常)、メチル化などを解析対象とする場合もある。通常、診断時や薬物療法の選択にあたって、次世代シーケンサー (Next-generation sequencer, NGS) 等を用いたマルチパネルを用いて実施する。クリニカルシーケンスで用いる次世代シーケンサー技術は、数十から数百の遺伝子を対象に特定の領域 (Hotspot) に限定して遺伝子解析を行なう targeted sequencing が主流である。一方、研究目的で実施する全ゲノムや全エクソン解析は、多数の遺伝子異常が見出され、そのアノテーションやキュレーションの解析過程が複雑である。

II. NGS パネルを用いたクリニカルシーケンスの実際

クリニカルシーケンスに用いる臨床サンプルは、手術や生検からの凍結サンプルやホルマリン固定パラフィン包埋サンプルが用いられる¹。最近では、血中を循環する腫瘍細胞由来の circulating tumor

DNA (ctDNA) を用いた遺伝子異常解析技術が開発され、低侵襲な遺伝子解析法として用いられる²。解析に必要な DNA あるいは RNA サンプル量は、一般的に10 ng~250 ng 程度であり、NGS 解析プラットフォームにより異なる。実臨床検体を用いた解析では、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) サンプルを用いた targeted sequencing が一般的である。FFPE サンプルから DNA と RNA を抽出し、遺伝子解析に供する。遺伝子変異やコピー数異常の検出には DNA サンプルが用いられるが、融合遺伝子を検出する場合、ゲノム DNA で解析する場合には、イントロン領域を含む広範囲のシーケンスを実施する必要があり、RNA サンプルを用いた解析が効率的である。

NGS によるがん遺伝子パネルを用いたクリニカルシーケンスの過程は、プレアナリシス、アナリシス、ポストアナリシス段階に分類される。プレアナリシス段階では、サンプルの品質保証等が重要である。薄切 FFPE サンプルの場合、HE 染色し、腫瘍細胞割合 (N/T 比) を見積もり、腫瘍割合が低い場合にはマニュアルダイゼクションを実施し、核酸を抽出する。抽出した核酸は、種々の方法によりその品質や濃度を計測する。適切な品質の抽出核酸を用いて NGS のライブラリー調整を行い、シーケンスに供する。アナリシス段階では、解析データの精度管理が重要であり、信頼されるデータが得られているかを判断することが必要である。データ解析

では、まず、得られた塩基配列データをヒトの参照配列に当てはめ（マッピング）、reference allele と異なる塩基の部位を抽出する。抽出された塩基配列がコードする遺伝子やアミノ酸変化といった情報の付加（アノテーション）は、AnnoVar や NGS 付属のソフトを用いることで可能である。50種程度のがん関連遺伝子の Hotspot を対象としたパネル測定により検出されるアミノ酸変化を伴う遺伝子変異（Non-synonymous mutation）の数は、通常、数個～10個程度である。さらに、その中から一塩基多型（single nucleotide polymorphism, SNP）であるか否かの情報を付加する。われわれは、Human Genetic Variation Browser (HGVD) 等の日本人の SNP データベースを用いた情報付加を行なっている。大きなパネルの場合には、提供者自身の血液等による正常サンプルを並行して解析することで、SNP を除外する方法も用いられる。コピー数異常のデータは、各遺伝子領域の配列が読まれた回数（リード数）を他の遺伝子領域と比較することにより得ることができる。すなわち、50種のがん関連遺伝子のパネルで測定した場合に、遺伝子 A のリード数が残りの遺伝子に比べて高ければ、遺伝子 A のコピー数増加が示唆される。最近では、ある一定以上の領域を解析することにより、検出された遺伝子変異数を 1 Mb あたりの体細胞遺伝子変異数として計算する Tumor mutation burden の測定も可能となり、免疫チェックポイント阻害薬等の効果予測マーカーとして試みられている。

得られた遺伝子異常に対する病的変異か否かの意義付けも重要な工程である。既知の遺伝子変異に対しては、ClinVar や COSMIC 等のデータベースを用いて機能変化が検索可能である。意義不明な遺伝子変異（variant of uncertain significance, VUS）に対しては、あくまで予測モデルであるが、PolyPhen-2等による機能予測も可能である。また、検出された遺伝子変異が 2 次的所見に該当するか否かを判断する。検出された遺伝子異常に対応する抗がん薬の有無や、適応のあるがん種、薬の開発段階を総合的に判断し、遺伝子異常のエビデンスレベルを決定する³。

ポストアナリシス段階では、これまでの情報を統合して、エキスパートパネルと呼ばれる専門家集団により臨床シークエンスレポートが作成される。レポートに盛り込むべき項目は、サンプルの品質、解析結果の信頼性、検出された遺伝子異常、生物学的意義付け、分子標的治療薬等の治療法の可能性の提示、薬剤の承認・適応状況、進行中の臨床試験情報、二次的所見への対応、VUS に対する対

応、遺伝カウンセリング、適応外使用の方法論の提示等がある。遺伝子異常と薬に関する情報は、エビデンスレベルと共に記載し、その推奨程度を提示する必要がある。

Ⅲ. わが国における臨床シークエンスの実装に向けての取り組み

内閣官房健康・医療戦略室のゲノム医療実現推進協議会の下に設置された「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」において、医療提供体制等について議論が行われ、疾患領域ごとに必要な医療提供体制を踏まえた人材育成の必要性が指摘されている。がん診療提供体制のあり方に関する検討会の議論（平成28年10月）において、がんのゲノム医療における今後の方向性として以下の3点が提示された。①現在、遺伝子関連検査の基準には、米国の臨床検査ラボの品質保証基準である CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) や、臨床検査ラボの国際規格「ISO15189」、米国病理学会 (CAP: College of American Pathologists) の施設審査基準の認定等に係る国際基準があり、がんのゲノム検査を行うに当たっては、我が国における日本独自の施設審査基準を定める等、国内においても遺伝子関連検査の品質・精度が保証できる体制で検査を行うことを検討すべきである。②検査結果に基づくゲノム情報を、検査を行うことが可能な医療機関からその他の医療機関、研究室等に渡す際には、検査を行うことが可能な医療機関においてゲノム情報の専門家、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する臨床医、遺伝カウンセリングを行う者等により構成されるエキスパートパネルで内容を精査することが望ましい。③がんのゲノム医療を提供できる医療機関や人材に限られることから、当面はがんのゲノム医療の提供については集約化を行う方向性で検討するべきである。また、がんゲノム医療推進コンソーシアムで提示されたゲノム関連検査の種類とその活用方策(案)では、薬事的に確立したコンパニオン診断薬等以外に、医学的に意義がある遺伝子パネル検査（承認された医薬品の無い遺伝子を含むNGSパネル）については、一定の要件を満たす医療機関を指定（がんゲノム医療中核拠点等）するなどして、個人の患者の遺伝子情報に基づく治療決定を行うことが明記された。このような状況において、先に述べた臨床シークエンスの過程のうち、ポストアナリシス段階を実施するための人材の育成は喫緊の課題である。すでに、NGS パネル検査の臨床現場への導入を目的として、がん関連学会あるいはAMED 関連事業等によ

り体制整備が進められている。平成28年度日本医療研究開発機構研究費「がんの個別化医療の実用化に向けた解析・診断システムの構築研究」では、がんのクリニカルシーケンスの実装に係わる8大学と愛知県がんセンター（国立がん研究センター中央病院も参加）のチームでクリニカルシーケンスに携わる人材育成を始めている（図1）⁴。また、平成29年度大学教育再生戦略推進費「多様な新ニ

ズに対応するがん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プランにおいてもゲノム医療に係わる人材育成が取り上げられており、ひとつの柱となっている。近畿大学が主宰する7大学連携個別化がん医療実践者養成プランにおいても、がんクリニカルシーケンスを、参加大学に広げる研究を開始している。



**がんの個別化医療の実用化に向けた
解析・診断システムの構築研究**

HOME
事業概要
セミナー情報
活動報告
教育プログラム
お問合せ



**クリニカルシーケンス実装のための
Molecular medical staff
と呼ばれる、
専門家の育成**

本研究事業は、「AMED 革新的がん医療実用化研究事業」から支援を受けて実施しています。
また、「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」（研究開発代表者 加藤規弘、がん領域担当 大江裕一郎）「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan」で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成された Expert Panel による全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発」（研究開発代表者 吉野孝之）と連携しています。

Information

Information 一覧

2018.02.12	<p>活動報告 NEW</p> <p>岡山大学病院バイオバンクで第2回実地講習会を開催しました（2018年2月12日）</p>
2018.01.24	<p>活動報告</p> <p>愛知県がんセンター中央病院で実地講習会を開催しました（2018年1月24日、25日）</p>
2018.01.12	<p>新着情報</p> <p>【会員限定】看護師を対象とした講習会 チェックリストを公開しました。</p>
2017.12.04	<p>新着情報</p> <p>【会員限定】講習会事例解説を掲載しました。</p>
2017.11.25	<p>活動報告</p> <p>看護師を対象とした講習会を開催しました（2017年11月25日）</p>
2017.11.25	<p>新着情報</p> <p>クリニカルシーケンスに強い看護師養成コース講習会を開催しました。</p>

図1 AMED 革新的がん医療実用化研究事業「がんの個別化医療の実用化に向けた解析・診断システムの構築研究」

IV. ゲノム医療に係る人材育成

1) AMED による取組

前述のように、既に国内の医療機関において、がんクリニカルシーケンスが実施されている。近畿大学医学部のようにNGS測定をin houseで実施している施設や、外国の検査機関で測定を行う機関など、パネル検査の種類や手法は様々である。個々の患者に応じて、遺伝子解析結果について議論し、レポートを作成・返却するためには、各施設で教育された多職種によるエキスパートパネルが構築される必要がある。国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「がんゲノム個別化医療の実現に向けた遺伝子診断共通カリキュラム構築と教育・研修プログラムの実証的開発研究」事業では、専門家集団であるクリニカルシーケンスチームの構成メンバーの実践的な教育を行い、同チームによる標準的なクリニカルシーケンスレポートの作成を目的とする教育研究を実施している。同プログラムでは、PDCAサイクルの繰り返しによる形成的評価を行い、継続的なアクションプランの策定が必要となる。がん関連学会の教育プログラムとも連携し、ASCO University（米国がん治療学会 University）等のゲノム医療教育プログラム等との対比により、国際標準レベルでの人材育成も実施している。本研究事業では、平成28年度において、「クリニカルシーケンスに強い医師養成コースから学ぶ」と題して、モデル講習会を実施した。同講習会では、クリニカルシーケンスに興味のある多職種の方が参加され、次世代シーケンサーの測定、解析、意義付け、レポート作成に関する講義の後、チュートリアル形式での事例検討によるグループ学習を行なった。講義とグループ学習によるシーケンスレポート作成の事例検討は、事前・事後問題の形成的評価により効果的であることが示唆された。モデル講習会での意見に基づき、平成29年度では、クリニカルシーケンスに専門家養成コースの為の多職種講習会を実施し⁴、看護師を対象とした講習会も開催した。同時にクリニカルシーケンスチームの養成を目的として、遺伝子解析生データからレポートの提出までを客観的に評価し合うクリニカルシーケンスラリー、および検査ラボ（in house）間のクロスバリデーションを目的として、共通サンプルをそれぞれの検査室で実施し、レポート記載内容の一致性をみるクリニカルシーケンスラリーを実施した。実際の次世代シーケンサーを用いた解析を実際に学習する試みとして、医療従事者を対象とした実地講習会を2回実施した。

また、二次的所見についての取り扱いについては、平成30年3月21日に、ゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②：ゲノム情報患者還元課題－患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「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：京都大学 小杉真司）は、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言－がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム／全エクソーム解析について－（初版）」を公開した。

2) 各省庁及び学会による取組

学会等においてゲノム医療に関する人材の育成が進められているが、これまでの取組は家族性腫瘍に重点が置かれていたため、がん領域で最も重要な体細胞変異に基づくゲノム医療を担う医療従事者の人材が不足している。また、厚生労働省「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」においては、がん相談支援センターがゲノム医療に関する相談に対応できるようにすべきと指摘されている。

このため、厚生労働省ではがんのゲノム医療に携わる人材を育成し、ゲノム医療の実用化を図るべく「平成29年度がんのゲノム医療従事者研修事業実施要綱」が定められ、本事業が公益社団法人日本臨床腫瘍学会に委託された⁵。その中の一つの事業としては、がん診療連携拠点病院に設置されたがん相談支援センターにおいてがんのゲノム医療に関する相談にどのように対応すべきか検討し、上記で得られた検討結果を、がん相談支援センターの相談支援員にわかりやすく伝えるための資料を作成することが挙げられる。その目的で設置された日本臨床腫瘍学会ゲノム医療従事者研修委員会（表1）において内容が検討され、近畿大学が再委託を受けるかたちで、相談支援センター用のマニュアルを作成している。一方、文部科学省では複数の大学がそれぞれの、個性や特色・得意分野を活かしながら相互に連携・補完して教育を活性化し、がん専門医療人養成のための教育拠点を構築することを目的として、「多様な新ニーズに対応する『がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）』養成プラン」を平成29年度から実施しており、本学医学部が代表を務める「7大学連携個別化がん医療実践者養成プラン」も、全国11拠点のひとつに選定されている。本がんプロのテーマとして、がんゲノム医療の実用化に向けての人材養成が掲げられており、近大拠点においては、独自の教育プログラム及び人材育成システムを構築し、がん精通した遺伝カウンセラーやゲノム医療に習熟した多職種がん専門医療人の育成に着手している（図2）。

表1 日本臨床腫瘍学会ゲノム医療従事者研修委員会委員名簿
(<http://www.jsmocgt.jp/about.html>)

委員長	西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室)
委員	秋田 弘俊 (北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野)
	安藤 雄一 (名古屋大学医学部附属病院化学療法部)
	池山 晴人 (大阪国際がんセンターがん相談支援センター)
	岩田 広治 (愛知県がんセンター中央病院乳腺科)
	大江裕一郎 (国立がん研究センター中央病院呼吸器内科)
	大川 恵 (聖路加国際病院遺伝診療部)
	小山富美子 (近畿大学医学部看護部)
	坂本はと恵 (国立がんセンター東病院サポーターティブケア室)
	鈴木 達也 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科)
	角南久仁子 (国立がん研究センター中央病院病理・臨床検査科)
	高濱 隆幸 (近畿大学医学部附属病院腫瘍内科)
	中川 和彦 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)
	中谷 中 (三重大学医学部附属病院中央検査部)
	中村喜美子 (鈴鹿医療科学大学看護学部看護学科)
	原武めぐみ (近畿大学医学部がん相談支援センター)
	細矢 美紀 (国立がんセンター中央病院看護部)
	村上 好恵 (東邦大学看護学部がん看護学研究室)
山本 瀬奈 (博愛会相良病院看護部 (兼) 臨床研究支援部)	

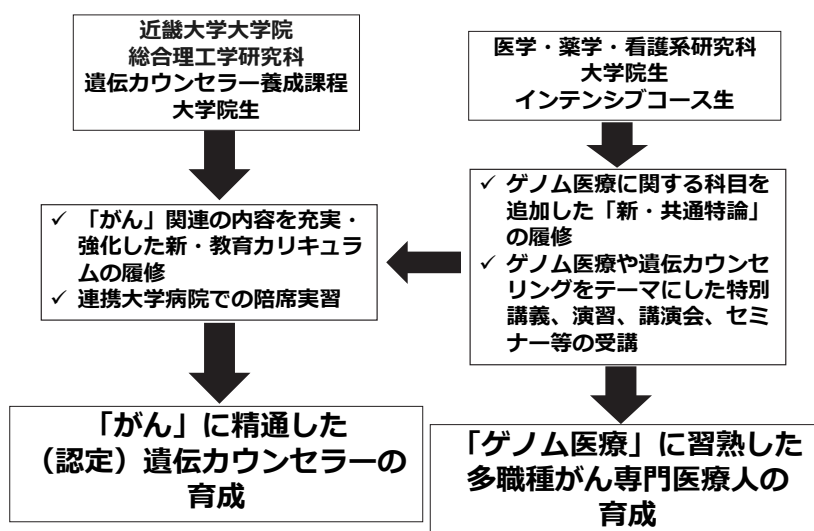


図2 文部科学省補助金採択事業「7大学連携個別化がん医療実践者養成プラン」におけるゲノム医療人育成の教育体制

V. クリニカルシーケンスの実装において臨床腫瘍医に求められるもの

クリニカルシーケンスの実装において臨床腫瘍医に求められるものは、クリニカルシーケンスチームにおいて、中心的な役割を果たす Medical Director としての資質である。このような臨床腫瘍医を Molecular Oncologist と称する。Molecular Oncologist は多職種の専門家の意見を取り纏めると共に、治験情報を含め統合的にレポート化し、主治医、患者に説明することが求められる。欧米では Molecular Pathologist や, Genetic Nurse などの職種もチームメンバーとして活躍しており、わが国においても育成が検討されているが、臨床腫瘍医は、これらの専門家から構成されるクリニカルシーケンスチームの Medical Director として中心的な役割を担うことが期待されている。

文 献

1. Takeda M, et al. (2015) Clinical application of amplicon-based next-generation sequencing to therapeutic decision making in lung cancer. *Ann Oncol.* 26:2477-2482
2. Paweletz CP, et al. (2016) Bias-Corrected Targeted Next-Generation Sequencing for Rapid, Multiplexed Detection of Actionable Alterations in Cell-Free DNA from Advanced Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 22:915-922
3. Carr TH, et al. (2016) Defining actionable mutations for oncology therapeutic development. *Nat Rev Cancer.* 16:319-329
4. <http://clin-seq-education.jp/> CGEP (Cancer Genome Education Program)
5. <http://www.jsmocgt.jp/index.html>