

第152回日本医学会シンポジウム

がんゲノム医療の到来

期日 平成29年11月23日（木/祝）

会場 日本医師会館

日本医学会

第152回日本医学会シンポジウム

がんゲノム医療の到来

日 時：平成29年11月23日（木/祝）13：00～17：05

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121（代） FAX 03-3942-6517

13：00 開会の挨拶 門 田 守 人（日本医学会長）

13：05 序論—ゲノム医療とは何か？ 間 野 博 行（東京大学大学院医学系研究科細胞情報学
分野教授，国立がん研究センター研究所
長）

I 個別化治療のためのがんゲノム医療

（座長）吉 田 輝 彦（国立がん研究センター中央病院遺伝子診療
部門長）

13：15 1. がん研究が導くゲノム医療
間 野 博 行
（東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野教授，
国立がん研究センター研究所長）

13：45 2. がんのクリニカルシーケンス
高 阪 真 路
（東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座特任助教）

14：15 3. ゲノム医療時代における新しい治療開発
土 原 一 哉
（国立がん研究センター先端医療開発センター分野長）

II がんゲノム医療の課題

（座長）間 野 博 行（東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分
野教授，国立がん研究センター研究所長）

14：45 4. 遺伝性腫瘍のゲノム医療の課題
吉 田 輝 彦
（国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門長）

15：15 5. がんゲノム医療における倫理・法・社会的課題
武 藤 香 織
（東京大学医科学研究所公共政策研究分野教授）

15：45 休憩

16：00 総合討論 (司会) 間野博行

吉田輝彦

17：00 閉会の挨拶 飯野正光 (日本医学会副会長)

17：05 終了

第152回日本医学会シンポジウム組織委員

間野博行 吉田輝彦

I. 個別化治療のためのがんゲノム医療

1. がん研究が導くゲノム医療

間野博行

東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野教授, 国立がん研究センター研究所長

がんは先進国における死因の第一位であり、現在もその死亡者数は増加の一途をたどっています。我々はがんの特効薬を開発するためには、それぞれのがんにおける本質的な発がん原因遺伝子を見つけ出し、その機能を抑制する薬剤を開発することが重要と考えました。そこでがん原因遺伝子を発見する手法自体を開発し、それを肺がんに応用したところ、EML4-ALK融合遺伝子を発見しました。ALKはもともと正常細胞の増殖をつかさどる酵素をコードしますが、EML4と融合することで異常に活性化し、がんの直接的な原因タンパクとなるのです。我々の発見を受けて、最初のALK特異的阻害剤クリゾチニブによる臨床試験が開始され、史上最速のスピードで承認されました。さらに我々は、クリゾチニブ抵抗性となった肺がん症例から、抵抗性の原因であるEML4-ALK内二次変異を世界に先

駆けて発見しました。この知見は、耐性になりにくい第二世代のALK阻害剤の開発をもたらし、日本で既に承認されたアレクチニブは奏効率93.5%という目覚ましい薬効を示しています。

EML4-ALKをはじめとしてEGFR変異やROS1融合遺伝子など、これらがん遺伝子陽性の肺がん患者に、対応する阻害薬を適正に投与するためには、診断時にそれぞれの患者の腫瘍のゲノムプロファイルを明らかにすることが必須と言えます。つまり診断時に網羅的なゲノム解析をすることが、最適な薬剤の選択に必須な「がんのゲノム医療」時代がすでに訪れているのです。研究目的のがんゲノム解析とは別に、診断目的のがんゲノム解析体制を我が国においても早急に整備する必要があり、そのためには何が必要かを議論したいと思います。

2. がんのクリニカルシーケンス

高 阪 真 路

東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座特任助教

近年の次世代シーケンス技術を用いた大規模ゲノム解析研究により主要ながん種における遺伝子変異データが蓄積され、がんの生物学に対する理解は大きく深まった。

さらに次世代シーケンスを臨床検査として用いるクリニカルシーケンスが徐々に普及し始め、米国では10,000症例におけるクリニカルシーケンスの前向き解析データが発表され、今まさにがん医療は大きなパラダイムシフトを迎えようとしている。

クリニカルシーケンスは従来の手法に

比べて複数のバイオマーカーを一度に検出できるという強力な手法である一方で、精度管理、結果の解釈、倫理的な問題など臨床応用に向けて解決すべき課題も多い。

本発表においては国内外で行われているクリニカルシーケンスの概要を説明し、がん医療にどのような恩恵をもたらされるのかを紹介し、そしてクリニカルシーケンスを実装し、がんゲノム医療の実現を目指す上で我々が取り組むべき課題について解説したい。

3. ゲノム医療時代における新しい治療開発

土 原 一 哉

国立がん研究センター先端医療開発センター分野長

ゲノム解析の進展と分子標的薬の普及があいまってがん薬物療法のパラダイムは大きく転換した。これとともに基礎医学の発見を速やかに臨床応用するトランスレーショナルリサーチ (TR) の重要性も増している。細分化、希少化する患者集団に対する治療開発の現状を肺がんの新しいドライバー遺伝子として同定されたRET融合遺伝子を例に紹介する。

2015年にスタートしたSCRUM-Japanは全国規模のゲノムスクリーニングを活用した治験推進基盤である。これまでに肺がん、消化器がん約5,000例について精度管理された遺伝子解析を実施し関連する約40の企業、医師主導治験へと紹介してきた。全国規模のネットワーク、精度管理されたゲノム中央診断、産学が即時にデータ共有できるデータベースなどSCRUM-Japanには多くの特色があるが、最大の目的はprecision medicineのための治験基盤の構築である。2017年からの第二期のプロジェクトにおいてより強力な治験推進、誘引を目標

に、治験参加の可能性が高い症例を優先した適格規準の見直し、企業治験に加え参加医療機関の医師主導治験のサポートの強化、承認申請に利用可能な疾患レジストリとしての機能強化を図っている。SCRUM-Japanで収集される良質な臨床ゲノムデータは共同研究者のみならず、広くアカデミアに公開することで新しいシーズ探索の基盤としても期待される。SCRUM-Japanで収集したデータの一部はAMEDが整備する臨床ゲノム情報統合データベースに寄託され公開される予定である。こうした大規模な臨床ゲノム解析プロジェクトは臨床開発の基盤であるとともに、来るべきゲノム医療の課題を抽出するサンドボックスでもある。被験者（患者）保護、解析技術の精度管理、増大する検査データと治療手段とのマッチング、希少例の予後データを一元化・二次利用する取り組みなどSCRUM-Japanから見えてくる課題についても議論したい。

Ⅱ. がんゲノム医療の課題

4. 遺伝性腫瘍のゲノム医療の課題

吉 田 輝 彦

国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門長

遺伝病の診療は、ゲノム医療の新時代に突入しつつあります。それはゲノム解析の技術と情報の進歩による世界的な、後戻りのできない潮流です。

4,000以上ある遺伝病の中でも、治療・予防などの医療として対処可能 (actionable)である遺伝性腫瘍については特に率先して日常診療・標準診療への組み込みが進められるべきと考えられます。我が国においても平成30年度あるいは32年度の診療報酬改定が、ゲノム医療を実装する正念場と言われています。国立がん研究センター中央病院は、1998年に遺伝性腫瘍を中心にした「遺伝相談外来」を開設しました。19年間に経験した変化を概観し、ゲノム医療がどのように遺伝性腫瘍領域に浸透しつつあるかを見ていただこうと思います。

遺伝性腫瘍の歴史の最初のページは、がん抑制遺伝子の存在を予測した、1971年のKnudsonの2ヒット理論だと思っています。その後、1986年の最初のがん抑制遺伝子であ

るRB1のクローニングに始まり、1995年にBRCA2が同定される頃には、欧米先進諸国では、遺伝性腫瘍の遺伝学的診断は、がんの標準医療の一部と目されるようになっていました。ついで2003年のヒトゲノムリファンセンス配列の発表、2005年の国際HapMapプロジェクトのデータ公開等を経て、2007年頃から第2世代の次世代シーケンサーがまず研究現場で、その後、急速に診療現場にも普及を始めているのが今日の状況です。

しかし遺伝性腫瘍の患者・家族が求めていることの項目はこの約20年間、あまり変わっていないと思います。すなわち、1) 遺伝性かどうかを知りたい、2) 自分や家族に何が起きるのか知りたい、3) 予防医療の選択肢は？、4) 遺伝性そのものに対する治療は？、5) 生殖医療の選択肢は？、6) 心理・社会的支援は？……、ゲノム医療時代に新たに明らかになってきた課題を含めて議論したいと思います。

5. がんゲノム医療における倫理・法・社会的課題

武藤香織

東京大学医科学研究所公共政策研究分野教授

1990年に国際ヒトゲノム計画が開始された当初、その成果を応用する際に生じる倫理的・法的・社会的課題に関する議論は国内外で活発であった。しかし、日本では2003年の国際ヒトゲノム計画完了以降、倫理的・法的・社会的課題のみならず、ゲノム研究及びその成果としてのゲノム医療の実現に必要な施策も含め、急速に注目や投資が減少し、既に各国で解決された取り組みが放置されてきた。この事態を打開すべく、2015年、健康・医療戦略推進室「ゲノム医療実現推進協議会」の設置を皮切りに、現在、がん領域が牽引しながら、急ピッチでゲノム医療の実施体制が整備されている。本報告では、がんゲノム医療の実現に向けて解決が必要な倫理的・法的・社会的課題を述べる。

まず倫理的な課題として、がんゲノム医療に適したインフォームド・コンセント実施体制の整備が挙げられる。従来、遺伝医療の枠組みで、遺伝子診療部門による遺伝カウンセリングを柱とした体制整備が先行

してきた。だが、がんゲノム医療の対象はがん患者であり、体細胞系列の検査・解析が主軸となるため、主治医による適切なインフォームド・コンセントの実施が要請される。また、生殖細胞系列に病的遺伝子変異が見つかる場合もあり、対応に留意が必要である。

次に法律面では、2017年に個人情報保護法が改正され、匿名化されたゲノムデータ（個人識別符号）や病歴・遺伝学的検査の結果（要配慮個人情報）は個人情報として保護される。しかし、検査・解析結果に基づく保険や雇用での不利な取り扱いやデータベースの運用、診断支援に必要な人工知能の規制等の法的な手当ても整っていない。

さらに、市民にとってゲノム医療の存在は知られておらず、リテラシーの低さゆえに生じる無理解・無関心が、日本社会に厳然と根付く遺伝差別とも結びつきながら常態化していることは大きな社会的な課題である。がんゲノム医療を享受するにふさわしい倫理原則の普及が急がれる。

総合討論

(司会) 間野博行

東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野教授, 国立がん研究センター研究所長

吉田輝彦

国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門長