

# 第153回日本医学会シンポジウム

身近になったゲノム医療～研究から診療への課題～

期日 平成30年6月2日(土)

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

# 第153回日本医学会シンポジウム

## 身近になったゲノム医療～研究から診療への課題～

日 時：平成30年6月2日（土）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 福 嶋 義 光（信州大学名誉教授，特任教授）

### I ゲノム医療の基盤整備

（座長）福 嶋 義 光（信州大学名誉教授，特任教授）

13：15 1. ゲノム医療のわが国での実装化へ向けての課題  
高 田 史 男  
（北里大学大学院医療系研究科教授 臨床遺伝医学/  
北里大学病院 遺伝診療部長）

13：45 2. 東北メディカル・メガバンク計画の目標と進捗状況  
—世界最先端のバイオバンク構築を目指して  
布 施 昇 男  
（東北大学東北メディカル・メガバンク機構教授  
地域支援仙台センター長）

14：15 3. 多因子疾患の大規模ゲノム解析結果による将来的な医療応用に向けた取り組み  
鎌 谷 洋 一 郎  
（京都大学大学院医学研究科/  
京都大学・マギル大学ゲノム医学国際連携専攻准教授/  
理化学研究所生命医科学研究センター  
統計解析研究チーム）

### II ゲノム医療の実践

（座長）小 西 郁 生（国立病院機構 京都医療センター院長）

14：45 4. 周産期医療とゲノム医療  
久 具 宏 司  
（東京都立墨東病院 産婦人科部長）

15：05 5. 遺伝性腫瘍診療における転換期を迎えて，遺伝カウンセリングの役割を再考する  
植 木 有 紗  
（慶應義塾大学病院予防医療センター/  
産婦人科/臨床遺伝学センター）

- 15：25 6. ゲノム医療の組織構築と人材育成  
古 庄 知 己  
(信州大学医学部教授 遺伝医学/  
信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター長)
- 15：45 休憩
- 16：00 総合討論 (司会) 福 嶋 義 光  
小 西 郁 生
- 17：00 閉会の挨拶 門 脇 孝 (日本医学会副会長)
- 17：05 終了

---

第153回日本医学会シンポジウム組織委員  
福 嶋 義 光 小 西 郁 生

# I. ゲノム医療の基盤整備

## 1. ゲノム医療のわが国での実装化へ向けての課題

高田 史男

北里大学大学院医療系研究科教授 臨床遺伝医学

北里大学病院 遺伝診療部長

2003年に国際ヒトゲノム計画が完了し、ゲノム物理地図、即ち遺伝情報の住所録が作られた。続いてゲノムの個人差、多様性を明らかにする国際ハップマップ、そして1,000人ゲノムの両計画が進められ、疾病や体質、人種差、人類の進化等の解明に大きな成果をもたらしている。その間、次世代シーケンサー（NGS）の開発をはじめとする革命的とも言えるイノベーションが果たした役割は大きい。即ちそれ以前に比べ、格段に短時間・低コストで網羅的ゲノム解析が可能になったことで、医学の分野に関して言えば、疾患の原因究明、治療法の開発等に大きく貢献するとともに、実臨床の場でも患者個人の診療でNGSを用いて診断が行われる時代を迎えた。中でも原因不明の稀少難病の原因解明が進んだことで、診断能力の向上や治療法の開発が急速に進みつつある。対象は、多発奇形症候群、骨系統疾患、神経筋疾患、結合織疾患、先天代謝異常、循環器疾患、神経変性疾患、遺伝性腫瘍、難聴、視覚障害等々、小児から成人のあらゆる診療科領域に及び、加えて治療薬の選択にも効きやすさ、副作用の出やすさを予測する事が可能になりつつあり、companion診断として効率的で安全な治療の実現に貢献し始めている。一方でまだまだ未解明の領域も数多残っている。が

んや糖尿病、高血圧、脳卒中や心筋梗塞などの生活習慣病、アレルギー、膠原病、精神疾患などのcommon disease、これらの多くは、膨大な数量のゲノム内の個人差・多様性の集積に加え、食事や生活習慣等の環境要因が相俟って疾病易罹患性を醸成している多因子疾患と考えられており、精細な探求の為には大規模で質の高いゲノムワイド関連解析（GWAS）や全ゲノム解析（WGS）研究が尚一層進められなくてはならない。これらはまだ道半ばであり、国を挙げて大規模且つ継続的に取り組む必要がある。

さらに、今後の課題として残っている未解明部分としては、遺伝病の浸透度や表現度、即ち同じ遺伝子変異を持っていても病気を発症する人とならない人がいるのは何故か、また、同じ疾患でも重症度や症状の種類や幅に個人差があるのは何故か、といった課題はまだ手つかずの状態に残っており、そのためにも全ゲノムメディカルメガコホート解析研究の進展に期待がかかる。

本講演では、今後遺伝医療・ゲノム医療が一般診療としてさらに浸透し、非医療の分野でも多方面で実用化が進み、国民の身近になっていくことが予測される中、遺伝医療政策学的観点から社会実装を整備していく上での課題や展望について概観する。

## 2. 東北メディカル・メガバンク計画の目標と進捗状況 —世界最先端のバイオバンク構築を目指して

布施昇男

東北大学東北メディカル・メガバンク機構教授・地域支援仙台センター長

東北メディカル・メガバンク計画（以下、当計画）は、東日本大震災被災地における医療の再生と医療機関の復興に併せ、大規模ゲノムコホート研究を行うことにより、個別化医療等の次世代医療体制の構築を目指すことを主たる目的としています。宮城・岩手両県で岩手医大とともに被災地を含む広域で地域住民型コホート8万人（宮城県5万人、岩手県3万人）、三世代コホート7万人を目標とし、平成28年度までの第一段階では目標の15万人の参加を達成し、平成29年度からは大規模な二次調査を開始しました。平成29年度から32年度までの第二段階ではAMEDが推進する未診断疾患イニシアチブ（IRUD）やその他公的バイオバンクとのデータ共有を進め、我が国のゲノム研究の基盤として機能させ、地域医療の復興及び次世代医療の実現に向けて進んでいます。

第一段階では、疾病対照研究等に貢献するため、高精度な3,554人の日本人の全ゲノムリファレンスパネルを構築、公開しました（iJGVD）。また、多型情報を集約し、日本人に最適化したDNAアレイ（ジャポニカアレイ<sup>®</sup>）を実用化しました。オミックス解析については、プロテオーム、メタボロームについて、それぞれ501名、5,093名のデータを公開し（jMorp）、各代謝物の計

測値間の相関情報、ペプチドの詳細情報を提供しました。また、異なる細胞におけるDNAメチル化の違いや多様性をトランスクリプトーム情報、ゲノム情報と合わせて3層オミックス参照パネルとして公開しました（iMethyl）。ゲノム情報等が付随した正確な健康情報、各種オミックス情報の臨床的な解釈に資するエビデンスの蓄積と利用に向けたインフラ整備、ゲノム情報等のデータシェアリングの取組及び研究基盤の整備を推進しています。

第二段階では、ゲノム・オミックス解析を進め、複合型バイオバンクを充実させ、我が国のゲノム医療の基盤として利活用されることに努めます。臨床との橋渡しになる次世代医療に向けて、対象者に段階を踏んで遺伝情報回付を行うパイロットスタディを、単一遺伝子疾患である家族性高コレステロール血症をターゲット疾患として開始しました。これから、1) 遺伝要因と環境要因の交互作用による疾患（生活習慣病、精神疾患など）の発症の解明・リスク予測手法の開発、2) 認知症等の次世代医療への利用に向けたバイオバンク構築を考えており、国内外の公的バイオバンク等と連携し、個別化医療・個別化予防等の次世代医療研究を加速していきます。

### 3. 多因子疾患の大規模ゲノム解析結果による 将来的な医療応用に向けた取り組み

鎌谷 洋一郎

京都大学大学院医学研究科/京都大学・マギル大学ゲノム医学国際連携専攻准教授/  
理化学研究所生命医科学研究センター 統計解析研究チーム

多因子疾患とは、生まれながら持つ遺伝因子と生まれてから影響される環境因子とが複雑に作用して起こる疾患を指し、糖尿病や高血圧、心筋梗塞や脳梗塞、アルツハイマー型痴呆、がんや統合失調症、さらには感染症など、一般的な疾患のほとんどが含まれる。多因子疾患の遺伝因子は、単一遺伝子病のように特定の遺伝子の機能を大きく変化させる強力な遺伝的変異を原因とするわけではなく、弱い遺伝的変異が多数積み重なってリスクを増大させるようなものである。これらの多因子疾患の遺伝因子が解明されると、疾患の発症リスクを予測できたり、あるいは原因遺伝子がわかることで病態解明が進んだり、創薬につながると期待されてきた。

ヒトゲノム解読後から本格的に始まった多因子疾患の遺伝解析は、急速なゲノム配列解析技術の進歩に伴いその解析規模を加速している。当初は百人程度の患者サンプ

ルの解析から始まったものが、近年では数万人を大きく超える患者サンプルを用いた「バイオバンクスケール」の「ゲノムワイド関連解析 (GWAS)」が行われている。この世界的な取り組みの中には、2003年から開始した我が国のバイオバンク・ジャパンもこれまで主要なプレイヤーとして貢献してきた。

今回のシンポジウムでは、この15年間の世界の多因子疾患ゲノム解析の取り組みにより、なにがわかってきたかをまず解説する。現実には、この15年間に、学問的な視点から見ると様々な興味深いことが解明されてきたが、いまだ多因子疾患ゲノム解析結果の中で医療現場での応用に至ったものは多くはない。そこで次に、なにがまだわかっていないのか、臨床現場で応用することは今後可能なのか、今後どのような研究を行なっていくことでそれが可能となるのかについて、考察を試みる。

## II. ゲノム医療の実践

### 4. 周産期医療とゲノム医療

久 具 宏 司

東京都立墨東病院・前東邦大学教授

産婦人科

平成25年、妊娠中の母体から血液を採取するだけで胎児の染色体異常を診断する新しい出生前遺伝学的検査（Non-invasive prenatal testing：NIPT）が日本国内において実用可能となった。NIPTの臨床への導入に際し日本産科婦人科学会が策定した指針によるとNIPTの適正な実施のために、検査前後の遺伝カウンセリングの重要性が強調されている。平成25年4月のNIPT開始時には全国で15の分娩取扱い施設での開始となり、平成30年3月末の時点では、90の施設が日本医学会から承認されているものの、いまだ11の県には実施施設がない。このように実施施設が限定的であるのは、適正な遺伝カウンセリングを行う体制の整った分娩取扱い施設が少ないことによる。

一方、体外受精において、受精した胚を移植する前にその一部の細胞を取り出して診断し、異常のない胚を移植する着床前診断（PGT）は、技術の進歩により、診断精度が向上してきている。先進各国では、女

性の妊娠年齢の高年化とともに、染色体異数性をスクリーニングするPGT-Aが、流産を減少させて妊娠率を向上させる手段として用いられている。妊娠年齢の高年化が進行している日本においても、PGT-Aに寄せられる期待は大きい。しかしながら、必ずしも流産に結び付くとは限らない染色体異数性をもつ胚が排除されるPGT-Aは、着床する前での胚の選別につながるとして、慎重な対応がなされている。

NIPT、PGT-A、日本における両者の普及において、考慮されなければいけないのは、母体保護法の存在と、その中で、胎児の障害を理由とした妊娠の中断が認められていない、という思想である。新しい生命の誕生に直接に関わる産婦人科診療の現場から、この問題を考える。

PGTについては、障害胚の排除からさらに進んで、胚の選別、さらにはゲノム編集による胚の作製へと進む可能性を秘めているとして、最近ではその普及を危ぶむ意見も西欧では提示されている。

## 5. 遺伝性腫瘍診療における転換期を迎えて、 遺伝カウンセリングの役割を再考する

植 木 有 紗

慶應義塾大学病院予防医療センター/産婦人科/臨床遺伝学センター

現在、遺伝性腫瘍診療は大きな転換期を迎えている。従前行われてきた各遺伝性腫瘍を念頭に置いた生殖細胞系列の遺伝学的検査のみならず、近年では遺伝性腫瘍を対象とした多角的解析を可能にする multi-gene panel 検査, precision medicine を担うツールとしての腫瘍組織におけるがんパネル検査や、がん個別化医療のための遺伝子解析技術等が実地臨床に既に導入されつつあり、遺伝カウンセリングに求められる役割も多様化している。

一例として婦人科関連の遺伝性腫瘍は、主に遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC)、Lynch 症候群, Peutz-Jeghers 症候群が代表的である。遺伝性腫瘍の関連腫瘍は多臓器に及び、中でも卵巣癌・子宮体癌はそれぞれの疾患群と重複する腫瘍であり、産婦人科医が担う役割は大きい。遺伝性腫瘍診療において遺伝学的検査による診断は、未発症変異保持者のがんの一次予防・二次予防を可能にする。特に HBOC における卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は、卵巣癌発症リスクを低下させ

生命予後を改善することから国内外のガイドラインで推奨されている。また HBOC の原因遺伝子である BRCA1/2 遺伝子病的バリエーションの有無が、PARP 阻害薬による予後改善に大きく寄与すると期待されている。

このように遺伝学的検査のメリットがある一方、発症前の不安や血縁者への影響等を負担に感じるクライアントも多い。また multi-gene panel 検査の普及により、検査前には予期しない二次的所見として、稀な遺伝性腫瘍と診断されるケースが増えることも危惧される。このため定期的にサーベイランスを行いつつ、心理社会的支援を行っていく遺伝カウンセリングのプロセスが肝要である。そして遺伝カウンセリングの際には、信頼関係のある主治医から事前に遺伝カウンセリングの目的をクライアントが納得できる形で説明しておくことで、クライアントにとっても意義のある遺伝カウンセリングが可能となる。がんゲノム医療の急速な普及に伴い、今後の遺伝性腫瘍診療を担う主翼として各科診療科の担当医の活躍が待ち望まれる。



## 6. ゲノム医療の組織構築と人材育成

古 庄 知 己

信州大学医学部教授 遺伝医学/

信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター長

ゲノム医療の普及において最も重要なことは、各診療科から独立し、横断的な遺伝医療を展開する遺伝子医療部門の組織作りとこれを担う人材の育成である。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターは、1996年に院内措置で設立、2000年に文科省の認可を得た日本の医育機関における遺伝子医療部門の草分け的存在である。

当センターの病院診療における役割は、①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），②正確な診断，適切な遺伝学的検査を通じた貢献，③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，である。専任の臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラーを中心に構成される先端診療部門では，ゲノム情報に基づく包括的遺伝子医療を診療科横断的に，世代をこえて縦断的に提供している。あらゆる診療科からの紹介を受け，年間初診500名程度，再診1,500名程度の診療を行っている。専任の遺伝子解析研究者を中心に構成される先端解析部門

では，日本で初めて医療機器承認された次世代シーケンサーを用いたパネル解析を軸に，保険収載された遺伝学的検査や指定難病の診断等の臨床的有用性の高い遺伝学的検査を実施できる体制を構築した。

また，信州大学は横断的な臨床遺伝専門医育成を目標に，文科省課題解決型高度医療人養成プログラム「難病克服！次世代スーパードクターの育成：NGSDプロジェクト」を統括している。ゲノム医療実装において日本をリードする札幌医科大学，東京女子医科大学，千葉大学，京都大学，鳥取大学を含めた6大学でそれぞれ毎年1名の専攻医を徹底したon the job trainingで養成するものである。これまでに17名がコースを修了し，この中から横断的遺伝子医療を担う専任医師も誕生した。

本講演では，当センター及びNGSDプロジェクトの取り組みを紹介し，日本におけるゲノム医療の健全な発展に必要な組織作りや人材育成のあり方を示す。

# 総合討論

(司会) 福嶋 義 光  
信州大学名誉教授 特任教授

小 西 郁 生  
国立病院機構 京都医療センター院長