ゲノム医療に求められるシステム構築と人材について

四十物絵理子, 西原 広史*

Required Human and System Resources for Genomic Medicine

Eriko Aimono and Hiroshi Nishihara*

*Division of Clinical Cancer Genomics, Keio University School of Medicine;
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.*

(Received August 28, 2019)

Advances in genomic medicine have enabled the development of precise cancer therapies (precision cancer medicine) through multigene testing. Toward this end, we have developed a novel clinical sequencing system called PleSSi-sion (Pathologist edited, Mitsubishi Space Software supervised clinical sequence system for personalized medicine) that performs amplicon exome sequencing targeting 160 cancer genes. Using this system, we have examined more than 600 cases over 3 years, and have identified druggable gene alteration in approximately 60% of the cases. Performing such clinical sequencing requires management of the sample quality and sequencing by pathologists and laboratory technicians; bioinformatics analysis by biomedical scientists; and patient care by nurses and pharmacists, all based on specific skills and knowledge of genomics. In addition, patients diagnosed with a hereditary cancer syndrome based on clinical sequencing results must receive care from a genetic counselor and a medical doctor with expertise in genetics. Recently, poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitors and immune checkpoint inhibitors have been used in the treatment of patients with hereditary cancer syndromes, so collaboration involving other medical staff, especially genomic pharmacists, is also required. In this session, we provide an overview of cancer genomic medicine and emphasize the role that genomic pharmacists play in cancer precision medicine.

Key words—precision medicine; multigene testing; genomic pharmacist

1. はじめに

ゲノム医療とは、これまで平均的な患者向けにデザインされていた治療を、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々人の違いを考慮して、最適な疾病の予防や治療法を確立することを意味する。こうしたゲノム医療を実現可能にしたのは、言うまでもなく、次世代シーケンサーに代表される高精度・高出力の核酸解析機器の登場と、大量のゲノムデータを高速で解析するバイオフィオマティクス技術の進歩に基づく技術革新である。これまでの医療においても、遺伝子を調べて疾患の診断や治療方針の策定を行うことは、10年以上前から実施されてきた。しかし、これまでのように標的となる1つの遺伝子の特定の箇所を調べる方法から、一度に数十～

数百、あるいは全遺伝子を一度に調べる手法にシフトしていく中においては、その圧倒的な解析スピードから生まれる解析の安定性、精度が問題となり、こうしたシステムを医療の現場で患者の治療に直接的に利用するためには、なんらかの承認を与える必要がある。また、そうしたシステムを医療インフラとして国内に普及・整備するためには、行政による正しい方向付けとネットワーク化、法的整備、さらに人材育成のビジョンが必要である。本稿においては、2019年に保険診療で遺伝子パネル検査の運用が始まったわが国におけるがんゲノム医療の現状と、必要な人材育成について述べる。

2. がん遺伝子パネル検査

がんゲノムパネル検査は、諸外国においては研究レベルではなく既に一般診療の中に取り入れられている。米国では Foundation Medicine 社の Foundation One という 314 遺伝子を解析するパネル検査が 5 年前から受託型臨床検査として導入され、これまでに 10 万人以上の解析実績を有する。また

慶應義塾大学医学部腫瘍センターゲノム医療ユニット
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

*e-mail: hnishihara1971@keio.jp

本総説は、日本薬学会第 139 年会シンポジウム S49 で発表した内容を中心に記述したものである。

“PleSSision” test is employed in more than 25 hospitals

Fig. 1. Outline of Outsourced “PleSSision” Test

Memorial Sloan Kettering Cancer Center は MSK-IMPACT という 468 遺伝子を解析する検査システムを開発し、院内検査として検査を実施し一万人以上の解析結果を報告している。¹⁾ わが国においては、平成 26 年 7 月に閣議決定された健康・医療戦略において「環境や遺伝的背景といったエビデンスに基づく医療を実現するため、その基盤整備や情報技術の発展に向けた検討を進める」、「ゲノム医療の実現に向けた取り組みを推進する」などの取決が掲げられ、平成 27 年には「ゲノム医療実現推進協議会」が設置された。がん領域に関しては平成 29 年度に「がんゲノム医療中核拠点病院等」の承認が始まった。承認された機関はがんゲノムに関する情報を「がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT)」に集約させ日本のがんゲノムデータベース構築を目指している。国は、がんゲノム医療の均てん化を目指すという方向性を明瞭化しているが、現在大部

分のがん遺伝子パネル検査が自費診療であることや、先進医療の枠に含まれていても検査適応が限定されていること、民間医療機関におけるデータの帰属問題等、目標とする体制構築は容易でない。

日本において、2015 年に京都大学の武藤らが臨床検査として日本初のがんゲノムパネル検査「OncoPrime 検査」を開始した。これは米国のクインタイルズ社を通して 220 遺伝子の検査を行うシステムでこれまでに 300 名程度の解析実績を有する。²⁾ 2018 年には国立がん研究センター (National

西原広史

1995 年、北海道大学医学部医学科卒業。クリニカルシークエンスシステム「PleSSision 検査」を開発。2017 年 11 月、慶應義塾大学医学部腫瘍センターゲノム医療ユニット長・特任教授となり、同病院のがんゲノム医療中核拠点病院認定に尽力した。2019 年 4 月より、同大学医学部臨床研究推進センター教授。

Fig. 2. Operation of Cancer Gene Profiling Test under Insurance Practice

Cancer Center; NCC) が中心となって開発した NCC オンコパネルが先進医療 B として開始され 350 症例の解析が行われた。2016 年、筆者らが中心となり北海道大学病院にて院内完結型検査として 160 遺伝子を調べる CLHURC 検査を開発した。その後、この CLHURC 検査は外注型検査 PleSSision 検査に進化し、現在では国内 25 医療機関で導入・実施され、解析症例は 600 を超えている (Fig. 1)。

3. 保険診療下での遺伝子パネル検査の開始

がんゲノム医療に係る高い専門性を有する機関の整備として厚生労働省は、平成 29 年度に「がんゲノム医療中核拠点病院等」の承認を決めた。これは、がんゲノム医療の均てん化を目指し、一定水準を持つ医療機関が中心となって、遺伝子パネル検査 (多数の遺伝子を一度に解析する網羅的がん遺伝子検査) を実施し、その結果に基づく個別化医療を推進することを狙ったもので、全国に 11 カ所の中核

拠点病院と、その下に連携病院を配置して日本全体を網羅する、というがんゲノム医療ネットワーク化の構図である。また、これらの機関は、がんゲノムに関する情報を「がんゲノム情報管理センター」に集約させる義務を負い、日本全体におけるがんゲノムデータベースを構築することを目指している (Fig. 2)。2018 年 2 月、全国に 11 のがんゲノム医療中核拠点病院が認定され、同年 3 月には 100 の連携医療機関が認定され、日本国内のがんゲノム医療体制が整備された。がんゲノム医療中核拠点病院に求められる機能は多岐にわたり、1) 精度管理された病理検体の取り扱いと遺伝子パネル検査の実施、2) エキスパートパネルと呼ばれる専門家会議の開催による正確な遺伝子検査結果の解釈と患者対応、3) 生殖細胞系列変異の検出時の遺伝カウンセリング対応、4) セキュリティの担保されたゲノム情報、患者情報の取り扱い、5) 臓器横断的なゲノム

Cancer Gene Profiling test as a clinical testing

Fig. 3. Human Resources Required for Promoting Cancer Genomic Medicine

解析用検体の採取とバンキング, 6) 先進医療 B や患者申出療養制度を活用した先進的な治療への対応, 7) がんゲノム医療に関与する人材育成や研究活動, など, アカデミア及び診療機関としての総合力が求められる。また, 各中核拠点病院は, それぞれの連携病院と診療ネットワークを形成し, 遺伝子パネル検査の実施, 解釈, 検査後の治療対応について連携することが求められている。しかし, 現状においては, どのような遺伝子パネル検査を実施するのか, あるいは, 治療についても保険適用外となる場合の対応など, 現場の課題は山積しており, まさに医療機関同士のチーム編成がカギを握っている。

4. がんゲノム医療に必要な人材の育成

がんゲノム医療の実践において遺伝子解析が必要となるが, こうした遺伝子検査システムは, 病理医・臨床検査技師による検体の品質管理とシーケンスの実践, さらにバイオインフォマティクス専門家によるデータ処理における精度管理, 個人情報保護

が必須のプロセスである。また, 患者に直接接する看護師や投薬説明を行う薬剤師においても, 一般的なゲノム医療の知識を身に付ける必要がある。特に, 二次的所見として見つかる生殖細胞系列バリエーションを有する症例に対して遺伝カウンセリングを行うには, 遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医との連携が必須である。したがって, がんゲノム医療の推進には, 多職種によるチーム医療体制構築が必須であり, poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤や免疫チェックポイント阻害剤のように遺伝性腫瘍症候群に対して投薬が行われる薬剤が注目される昨今においては, 薬剤師が果たす役割は大きい (Fig. 3)。筆者はこれまでに, がんクリニカルシーケンスの臨床実装を担当する中で, 厚労科研「ゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(代表; 中釜 斉), Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 (代表; 武藤 学) 等

の研究分担者として、がんゲノム医療に係わる医療従事者の人材育成に関与してきた。その体験の中で、ゲノム医療において検査を担当する臨床検査技師、患者対応に当たる看護師、ゲノムデータに基づいて投薬される分子標的治療薬の調剤に当たる薬剤師、また遺伝子診断報告書の作成において欠かせないバイオインフォマティクス専門家が国内において圧倒的に不足している現状に直面してきた。そうした状況を踏まえ、現在、AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業（代表；豊岡伸一）のプロジェクトにおいて、複数のゲノム医療人材を育成するプロジェクトを担当しているが、その対象者は、医師はもちろんのこと、看護師、臨床検査技師、薬剤師、バイオインフォマティクス専門家となっており、様々な学会と連携しつつ、可及的速やかにこうした人材の育成を行うプログラムが実施されている。また、学会認定の資格制度の設定と同時に、ゲノム医療人材のキャリアパスの整備も重要であり、例えば医療者の資格を持たない認定遺伝カウンセラーやバイオインフォマティクス専門家が医療機関で働く際の職位の設定にも配慮が必要である。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Zehir A., Benayed R., Shah R. H., Syed A., Middha S., Kim H. R., Srinivasan P., Gao J., Chakravarty D., Devlin S. M., Hellmann M. D., Barron D. A., Schram A. M., Hameed M., Dogan S., Ross D. S., Hechtman J. F., DeLair D. F., Yao J., Mandelker D. L., Cheng D. T., Chandramohan R., Mohanty A. S., Ptashkin R. N., Jayakumaran G., Prasad M., Syed M. H., Rema A. B., Liu Z. Y., Nafa K., Borsu L., Sadowska J., Casanova J., Baccare R., Kiecka I. J., Razumova A., Son J. B., Stewart L., Baldi T., Mullaney K. A., Al-Ahmadie H., Vakiani E., Abeshouse A. A., Penson A. V., Jonsson P., Camacho N., Chang M. T., Won H. H., Gross B. E., Kundra R., Heins Z. J., Chen H. W., Phillips S., Zhang H., Wang J., Ochoa A., Wills J., Eubank M., Thomas S. B., Gardos S. M., Reales D. N., Galle J., Durany R., Cambria R., Abida W., Cercek A., Feldman D. R., Gounder M. M., Hakimi A. A., Harding J. J., Iyer G., Janjigian Y. Y., Jordan E. J., Kelly C. M., Lowery M. A., Morris L. G. T., Omuro A. M., Raj N., Razavi P., Shoushtari A. N., Shukla N., Soumerai T. E., Varghese A. M., Yaeger R., Coleman J., Bochner B., Riely G. J., Saltz L. B., Scher H. I., Sabbatini P. J., Robson M. E., Klimstra D. S., Taylor B. S., Baselga J., Schultz N., Hyman D. M., Arcila M. E., Solit D. B., Ladanyi M., Berger M. F., *Nat. Med.*, **23**, 703–713 (2017).
- 2) Kou T., Kanai M., Yamamoto Y., Kamada M., Nakatsui M., Sakuma T., Mochizuki H., Hiroshima A., Sugiyama A., Nakamura E., Miyake H., Minamiguchi S., Takaori K., Matsumoto S., Haga H., Seno H., Kosugi S., Okuno Y., Muto M., *Cancer Sci.*, **108**, 1440–1446 (2017).