

- 新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン -



平成 29 年度 九州大学米国視察研修 報告書

平成 30 年 3 月

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座

はじめに

文部科学省の『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』の採択事業として、本年度より九州・沖縄の10大学で「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」が開始致しました。この事業では、がん医療の領域における多様な新ニーズの一つとして、特にゲノム医療を推進するがん専門医療人の育成を目指しています。そのためにはがんプロ履修生が所属する大学院における講義、実習はもとより、国内外の先進事例の情報を積極的に収集し、また発信してゆくことが重要です。本邦においてゲノム医療が大きく動き始める2018年を迎え、本がんプロプランの履修生と教員が、世界のゲノム医療を牽引する米国においてその最新情報を収集することは大変貴重な機会と考えられます。

この度、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 Ludwig Cancer Research の Bing Ren 教授、同じく Moores Cancer Center の Razelle Kurzrock 教授、Napoleone Ferrara 教授、Dong-Er Zhang 教授、イルミナ本社研究所の成相直樹博士のご厚意により、4名のがんプロ教員、履修生がゲノム医療の基礎、臨床研究成果と企業の製品・サービスの開発の最先端について学ぶ機会を得ることができました。今後はこれらの成果を基に本がんプロプランのゲノム医療の専門医療人の育成に努めると共に、本がんプロプラン事業や学会などを通じて広く社会に発信したいと思います。この訪問研修にご尽力を賜りました関係の皆様へ厚く御礼を申し上げます。

九州大学大学院医学研究院

九州連携臨床腫瘍学講座 教授 馬場 英司

参加者

- ・草場 仁志（九州大学病院 連携病態修復内科学）
- ・岩間 映二（九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座）
- ・平田 秀成（九州大学病院 放射線科）
- ・花村 文康（九州大学大学院医学系学府 がん専門医師養成コース）

旅程

本研修は、2018年1月14日～17日の間にわたって実施した。具体的なスケジュールは下記のとおり。

1/14 (日)	(移動日) 久保直樹先生（がんプロ卒業生、Ludwig Cancer Research、Bing Ren 研究室に留学中）とミーティング。
1/15 (月)	11～14 時 イルミナ本社訪問。成相直樹博士の下、見学、ミーティング。 14～17 時 Bing Ren 研究室（Ludwig Cancer Research）訪問。久保直樹先生による、自身の研究内容、次世代シーケンズを用いた様々な解析方法についての概説、意見交換。
1/16 (火)	10～12 時 Moores cancer center 訪問。島隆宏先生（Dong-Er Zhang 研究室に留学中）の引率、自身の研究についての概説、意見交換。Napoleone Ferrara 研究室見学。Dong-Er Zhang 研究室見学。 13～15 時 Bing Ren 研究室（Ludwig Cancer Research）訪問。Bin Reng 教授、研究者数名とミーティング、意見交換。 16～17 時 Moores cancer center 訪問。Razelle Kurzrock 研究室訪問、同研究室の加藤秀明先生とミーティング（米国のゲノム医療について）。
1/17 (水)	(移動日)

研修報告

1. イルミナ本社

(九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座 岩間 映二)

1. はじめに

今回のサンディエゴ研修の初日(2018年1月15日)にイルミナ(illumina)本社を見学した。イルミナは世界の次世代シーケンサー(Next generation Sequencing: NGS)市場をリードする会社であり、研究、臨床の両面においてイルミナ社のNGSは頻用されている。イルミナ社はカリフォルニア大学サンディエゴ校(University of California, San Diego; UCSD)から車で15分ほどの郊外にある。イルミナ本社でバイオインフォマティシャンとして勤務している成相直樹氏の引率の下、社内を見学させてもらうとともに、米国におけるNGSを利用した遺伝子検査状況についてお話をお聞きした。



イルミナ社での集合写真

2. イルミナ社について

イルミナは1998年に設立され、1999年から2016年までCEOを務めたJay Flatleyのもと発展を遂げ、現在はNGS機器販売、それに基づいたデータ解析において世界のトップに君臨している。解析可能なデータ容量が大きい順に、NovaSeq, HiSeqX, HiSeq, NextSeq, MiSeq, MiniSeqシリーズが用意されており、どの機種を使用するかは目的に応じて選択をすることになる。最近では、数百万円で購入可能な最小規模のNGSであるiSeqが販売され、小規模のターゲットシーケンスを研究用として各施設で行うことが可能になってきている。これまでのイルミナの経営方針としては、研究室を主とした顧客としてNGS機器を販売するという戦略が取られてきたが、最近では各病院へ小型の機器を販売するという戦略にシフトしてきているとのことであった。また、機器販売のみではなく、各施設で得られたNGSデータの解析、アレイやタンパク質解析といったサービス部門にも力を入れており、同社に30名以上のバイオインフォマティシャンが勤務している。

3. 米国におけるNGSを利用した遺伝子検査について

NGSによる遺伝子解析においては、二次的所見(Incidental Findings)が判明した際にその対処が問題となるため、遺伝カウンセラーの存在が重要である。米国においては、母体血胎児染色体検査(NIPT: Non-Invasive Prenatal Test)が保険適応となっており、多くの妊婦が本検査を受ける。そのため遺伝カウンセリングを看護師が行うなど、遺伝カウンセリングが日常的に行われており、遺伝カウンセリングの土台が出来ている状況は、がんゲノム医療を行う上で有利であると感じられた。また、23andMeという塩基多型(SNP: Single nucleotide polymorphism)を調べるサービスがあり、一般の人がキットを購入することが可能で、キットに唾液を入れて送付すれば、SNP解析の結果を基に様々な疾患リスクが通知される。このように米国においては、一人一人が遺伝子検査を自ら進んで行うという文化、疾患リスクを知り受け入れるという文化が日本よりも根付いているように思える。また、米国にはHIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act)(医療情報の電子

化の推進とそれに関するプライバシー保護やセキュリティ確保について定めた法律)があること、仮に情報が漏洩されたとしても ADA (Americans with Disabilities Act) (障害に基づく差別の明確かつ包括的な禁止について定める法律) や GINA (The Genetic Information Nondiscrimination Act) (遺伝子情報差別禁止法) により、雇用主が遺伝情報を利用して雇用や解雇、昇降格人事をしてはならないことが定められており、遺伝情報を得ることによる不利益を下げ、保護するという側面も遺伝子検査を支えている点と考えられる。



イルミナ本社



イルミナの特許

4. さいごに

2017年11月に米国の保険会社である United Health Care 社は、「遺伝性疾患が疑われるが、明らかに定義された疾患群ではなく、原因遺伝子も不明である症例」を対象にして NGS による Whole exome sequencing を行うことを保険適応とした。米国においては、「がん」に限らないゲノム医療やそれをサポートする遺伝カウンセリングや保護体制が進歩しているように思える。我が国においても、ゲノム医療を実現するために多方面からのサポート体制の構築が急務であると考えられた。

2. Bin Reng Lab (九州大学病院 放射線科 平田 秀成)

1. はじめに

2018年1月15日から2日間、カリフォルニア大学サンディエゴ校 (University of California, San Diego; UCSD) の Ludwig Cancer Research 細胞分子医学 教授 Bing Ren 教授の研究室 (以下、Ren ラボ) を訪問した。本研究室には九州がんプロ卒業生の九州大学胸部疾患研究施設 久保直樹先生が博士研究員として留学中であり、訪問に際して大変お世話になった。この場を借りて Ren 教授ならびに久保先生に感謝の意を述べたい。

Ren 教授は次世代シーケンサー (next generation sequencing: NGS) を用いた遺伝子制御メカニズムとクロマチン構造の解析を専門にしており、エピゲノム・ゲノム研究の分野において世界をリードする第一人者である。従来は発生・細胞分化の領域を中心に研究を行っ

ていたが、最近のがん (特に臨床のがん組織) を対象とした研究にも精力的に取り組んでいる。実際、高悪性かつ難治性で知られる神経膠芽腫の患者由来試料を用いたシングルセル (単一細胞) シーケンズ解析の研究も開始し、トランスレーショナルリサーチを積極的に推進している。九州がんプロ養成プランの一環として、ゲノム医療への応用が期待される最先端の研究を行う Ren ラボへ訪問し、その取り組みについて学んだので報告する。



集合写真

2. 研究施設の概要

Ren ラボの最大の特徴は、「バイオインフォマティクス（生命情報科学）」と「分子生物学」が高い次元で融合していることと考えられる。UCSD 内でも屈指の Big ラボとのことだが、初めに研究施設のハード面について述べたい。NGS を 2 台（illumina 社の Hiseq 4000, Hiseq 2500）保有しており、大量の塩基配列を迅速に解読可能な体制が整えられていた。さらに NGS から得られたエピゲノム・ゲノムデータをバイオインフォマティクスの技術で *in silico* 解析を行うために必須のスーパーコンピュータについても、ラボ専用のものを有していた。UCSD の承認を得た特別な職員で



ミーティングの様子

あれば学外からもリモートアクセスが可能であり、解析を推進する上で大いに役立つものと考えられる。転写制御メカニズムの機能解析を実施するためには分子生物実験室が必要であるが、充実した実験設備が整えられていた。実験室では NGS 解析に必要なライブラリ調整のみならず、iPS 細胞や ES 細胞の研究、腫瘍のシングルセル解析の研究、CRISPR-Cas9 システムによるゲノム編集技術を積極的に活用した研究などが実施されていた。

続いてソフト面についても述べる。Ren ラボでは学生を含め 20 名を超える研究者が所属しているが、驚いたことに異なる研究分野を専門とする「バイオインフォマティシャン」と「分子生物学の専門家」が多数混在していた。異なる Wet の実験（*in vitro*, *in vivo* による機能解析）のラボと Dry 解析（*in silico* 解析）のラボが共同研究するアプローチが一般的であり、本研究室のように Wet の実験と Dry 解析を専門に行う研究者が、ひとつのラボ内にそれぞれ多数在籍することは世界中を見渡してもそれほど多くはないだろう。Ren ラボでは、各専門家がひとつのラボ内で分野横断的に連携・ディスカッションする体制が整っている。このことが多くの新たな解析手法を確立し、未知の転写調整メカニズムの発見に寄与していると感じた。ハード面のみならずソフト面においても充実しており、当該研究分野で世界をリードし続けることができているのだろう。

3. 「ポストゲノム医療」の時代を見据えた最先端の NGS 解析

本邦を含め世界のゲノム医療の現状は、NGS を用いて患者由来試料の塩基配列を解読するが、その多くはエキソン領域の限られた変異を（場合によっては限られたゲノムコピー数異常や構造異常も）検出することにとどまる。このようなゲノム医療は治療方法の層別化・個別化を行う Precision medicine の確立につながることを期待される。しかしながら、がんの多様かつ複雑な病態を考慮すると、現状のゲノム医療のアプローチのみでは十分な層別化は困難と言わざるを得ない。

Ren 教授の研究グループが実施している NGS 解析は、主に遺伝子発現制御メカニズムを解明するエピゲノム領域のものである。ゲノム異常と異なりエピゲノム異常は可塑性を有するため、直接的な治療標的にしやすい利点もある。実際、DNA メチル基転移酵素阻害剤やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は既に一部の血液腫瘍で臨床応用され、抗腫瘍効果を示している。今回の訪問で、将来の臨床応用が期待される「ポストゲノム医療」の時代を見据えた手法や研究を学ぶことができた。Ren 教授の研究グループが開発した手法も含め、紹介して頂いた遺伝子発現制御メカニズムを明らかにする 3 種類の NGS 解析手法について簡潔に記載する。

①クロマチン構造キャプチャーシーケンス（以下、Hi-C 解析）：

通常の塩基配列の解読のみでは知り得ない立体構造を明らかにする手法である。立体構造を詳細に解析することで、DNA の相互作用が及ぼすが明らかになる。久保先生は主に Hi-C 解析に従事しており、立体構造の中でも CCCTC 結合性因子（CTCF）が、遺伝子発現制御にどのように影響するか詳細に解説して頂いた。がんにおいても高頻度に CTCF 変異が生じていることは知られており、このようなエピゲノム異常を捉えることは、がんの病態理解を深め、治療戦略を考察する上で大いに役立つ。

② Assay for Transposase-Accessible Chromatin Sequencing (ATAC-seq) :

トランスポゼースによる網羅的なオープンクロマチン領域の解析を行う手法。塩基配列の解読のみでは知り得ない転写が活性化された領域やその頻度を検出可能である。

③ cis-regulatory element scan by tiling-deletion and sequencing (CREST-seq) :

Ren 教授の研究グループが確立した手法で、シス作用性遺伝子制御領域を検出可能である。

いずれの NGS 解析手法においても、がん特異的な遺伝子発現制御メカニズムを捉えることが可能と考えられる。さらに、少ない細胞数（場合によっては一細胞）でもこれらの NGS 解析手法を適応できる。インプットの細胞数が少なくすむことは試料採取の低侵襲化につながり、臨床応用を考える上で大きな利点である。このような最先端の手法を併用することで、現状のゲノム医療の限界を超えた新たなバイオマーカーや潜在的な治療標的の発見につながると期待される。

なお、Ren 教授はこれらの NGS 解析（シングルセルシーケンスも含め）の委託解析も実施している。共同研究施設より送付されてきたサンプルを Ren ラボで調整し、NGS 解析を行うという流れである。解析データのクオリティチェックからデータ解釈までを行う一連の解析パイプラインが整備されており、Ren 教授より「臨床で得られた腫瘍の凍結試料を送ってさえもらえれば、サンプル調整からデータ解析・解釈まで行い、全ての結果をお返しすることが出来ます」という力強い言葉も伺うことができた。臨床試料を海外に送付することを含め超えなければならないハードルは高いが、今回の訪問を契機として連携・共同研究に発展すれば幸いである。

4. さいごに

ゲノム医療への応用が期待される最先端の NGS 解析について学び、研修を通じてその進歩を実感できた。一方で医学・科学の進歩とがん医療の現場の距離感も少なからず痛感した。技術革新は日進月歩であり、十分な層別化・個別化医療を達成していくためには、新しいテクノロジーを臨床の現場へ速やかに還元できる仕組みや人員の確保も必要となるだろう。

今回の研修では、施設の見学のみならず本邦における臨床試料を用いたゲノム解析の現状や、ゲノム医療が目ざすべき将来像、治療標的としてのがん幹細胞研究についても発表を行い、Ren 教授ならびに久保先生を含む Ren ラボのメンバー、病態修復内科から UCSD の Zhang ラボに留学中の島隆宏先生も交えて活発な意見交換も行うことが出来、大変有意義な研修であった。

最後に、研修を快く受け入れてくださった Bing Ren 教授をはじめ研究室の方々、研修に際して大変お世話になった九州がんプロ養成プランの皆様、出張を快諾してくださった臨床放射線科学分野の本田浩教授ならびに皆様に、心より御礼申し上げます。

3. Moores Cancer Center

(九州大学大学院医学系学府 がん専門医師養成コース 花村 文康)

1. はじめに

アメリカのオバマ前大統領が 2015 年 1 月の一般教書演説で Precision Medicine という言葉を使ってから 3 年が過ぎた。次世代シーケンサーによるヒト全ゲノム解析は数十万円代で可能となり今や 1,000 ドルゲノム時代は目前である。2017 年に厚生労働省はがんゲノム医療を提供する中核拠点病院の公募を開始し本邦のがん医療においてもゲノム医療の実践は急務の課題となった。今回、九州がんプロ養成プランの研修の一環として 2018 年 1 月 15 日～16 日にかけてカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) を訪問させていただいた。本レポートでは UCSD の臨床医学施設の 1 つである Moores Cancer Center の見学について報告する。Moores

Cancer Center はアメリカの National Cancer Institute (NCI) の指定を受けているがん研究機関であり、がんの臨床、研究、教育事業を実践している施設である。今回の研修では Moores Cancer Center の血液腫瘍部門の責任者でありゲノム医療を実践しその成果を数多く報告されている Dr. Razelle Kurzrock の研究室を訪問させていただいた。また Dr.Kurzrock の元で共に消化器癌と希少癌の臨床、研究に従事されている加藤秀明先生に主に PREDICT 試験の内容を中心に解説していただいた。

2. Moores Cancer Center

Moores Cancer Center は 1978 年に設立され、全てのがん種に対して包括的に治療を行うことができる外来患者に特化した施設であり、個別化医療や免疫療法の臨床、研究を積極的に行っている施設である。Moores Cancer Center には個別化医療に特化した Center for Personalized Cancer Therapy という部署が設置されており Dr.Kurzrock が責任者を務めている。Center for Personalized Cancer Therapy では全がん種の患者を治療の対象としており、全ての患者は次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査を受けることになる。そこで得られた検査結果を Molecular Tumor Board において各臨床部門の専門家及び基礎研究者、バイオインフォマティシャンが議論を行い、治療方針を決定する。遺伝子検査結果を踏まえ薬剤の標的となる遺伝子異常が見つかった場合はそれに基づいたレジメンが選択され、標的遺伝子が見つからなかった場合は従来標準治療が選択される。



3. I-PREDICT 試験

Dr.Kurzrock を中心とした Moores Cancer Center の個別化医療チームが行っている臨床試験の主なものとして I-PREDICT 試験 (Study of Molecular Profile-Related Evidence to Determine Individualized Therapy for Advanced or Poor Prognosis Cancers) がある。この試験は全がん種を対象とした遺伝子検査に基づいた治療法の治療効果と毒性を評価することを目的としており、手術不応の 18 歳以上の全てのがん種が適応となる。登録患者はまず原発巣もしくは転移巣から採取した腫瘍組織を外部の遺伝子検査会社に送付し、次世代シーケンサーによる遺伝子検査を行う。検査パネルは Foundation Medicine 社の FoundationOne が用いられている。この検査では 200 種類以上のがん関連遺伝子を検索することができ、通常のゲノム異常はもちろん、マイクロサテライト不安定性や Tumor Mutation Burden も測定できる。検査会社より返却された遺伝子検査レポートは先述の Molecular Tumor Board により検討が行われ患者への治療方針が決定する。薬剤が変異遺伝子や変異タンパクに直接作用する場合は治療がマッチすると考えられるが、薬剤が変異タンパクの分子経路の下流に作用する場合も間接的に治療がマッチすると捉えられる (例えば PIK3CA 変異が見つかった場合は mTOR 阻害薬が適応と考えられる)。患者はそれぞれ Group 1 (未治療、切除不能固形がん)、Group 2 (未治療、転移有り)、Group 3 (前治療あり) に分類される。遺伝子検査結果を元に適する治療薬がある場合は ArmA, 適する治療薬がない場合は主治医選択の治療が施行され ArmB に分けられる。患者に対する遺伝子検査は治療前だけではなく治療経過中も血液サンプルによって同じく次世代シーケンサーによる解析が行われる。ちなみに Dr.Kurzrock のチームの元で行われるこれからの検査、治療に関する費用の患者負担はほとんどないとのことであった。医療費の一部は医療保険で補填されており、また検査にかかる費用は検査会社の負担である。保険未承認の抗がん剤を使用する必要がある場合は米国の Patient assistant program を利用することで条件を満たす患者には抗がん剤の使用が可能となる。血液のシーケンス結果は 2 週間、生検検体は 2~3 週間で返却可能とのことであった。加

藤先生が治療を行った症例の中では劇的な治療効果が得られたものも多数あるようだ。紹介して下さった症例の中で印象深かったのは食道癌の原発組織より EGFR amplification が認められた症例であった。EGFR amplification を標的としてエルロチニブとセツキシマブ併用療法を行った結果、治療が奏功し CR となったが、その後のフォローアップ期間において治療前には認めなかった新たな EGFR 変異が生じたとのことであった。画像上は新規の病変は認めず、この患者に対してどのようにフォローを行うかは実地臨床において悩ましいところではあるが、腫瘍学的に非常に示唆に富む症例であると思われる。また治療標的となる遺伝子変異が複数同定された場合は 3~4 種類の分子標的治療薬を併用する場合もあるという。もちろん毒性を考慮して 1/2~1/3 に減量して投与開始となるが、毒性次第では徐々に増量が行われる。

Dr. Kruzrock のチームが 2016 年に Molecular Cancer Therapeutics に報告した論文によれば 347 人の患者の内 87 人 (25%) が遺伝子変異に対する治療が行われ、93 人 (26.8%) が遺伝子変異に依らない治療を受け、有意差はつかなかったが遺伝子変異に対する治療が行われた患者群の方が PFS が長い傾向にあった。OS において優位差は見られなかったがマッチングスコア (遺伝子変異に対する治療薬の数/遺伝子変異の数) が 0.2 より高い患者は 0.2 以下の患者よりも優位に OS が高かった。

Moore's Cancer Center では NGS を使用した遺伝子解析とそれをふまえた専門チームによるゲノム医療が効率よく実践されている。着実に治療効果の得られている患者も存在しており、今後様々な臨床試験の結果報告が待たれる。

4. 本邦での実践に際して

今後わが国でも悪性腫瘍に対する個別化医療、ゲノム医療を実践していくにあたって Moore's Cancer Center での取り組みは非常に参考になる点が多い。まず、あらゆる面でチーム医療が実践されている点である。次世代シーケンシングのレポートの解釈を各がん種のエキスパートが参加するカンファレンスで行い、基礎研究者やバイオインフォマティシャンも連携して治療方針を決定している。遺伝子検査会社とも良好な連携が取れており検査の返却期間が比較的早いのも利点である。また、患者へのサポート体制が充実している。Moore's Cancer Center でのゲノム医療は公的保険や研究費、検査会社などの負担により実質的に患者の金銭的負担はほぼゼロであり、Patient assistant program により比較的障害なく抗がん剤を使用できるため自由度の高いレジメン選択が可能となる。最後に患者側の因子として臨床試験への参加の積極性の高さが伺えた。これは医療者のインフォームドコンセントが入念に行なわれている結果であろう。しかしながら、Moore's Cancer Center でのゲノム医療は米国内でも先進的な取り組みであり、米国内ですら同様の医療を実践しようと思っても体制作りが困難な施設も多いようだ。そのような状況の改善にはまずは着実なエビデンス作りが必要と思われる。2018 年度より本邦でもがんゲノム中核拠点病院が選定されるわけだが、安全なゲノム医療の実践と着実に迅速なエビデンスの構築が必要であると切に感じた。

5. さいごに

今回日本からの研修を快く承諾して下さった Dr. Razelle Kurzrock、現地で研究成果をプレゼンして下さった加藤秀明先生、UCSD の様々な施設を案内して下さった病態修復内科学より御留学中の島隆宏先生、このような貴重な機会を提供して下さった九州連携臨床腫瘍学講座教授の馬場英司先生にこの場を借りて感謝申し上げます。

まとめ

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座

岩間 映二

サンディエゴは米国の中で上位に入る治安のよい街であり、気候も良いことから「老後過ごしたい街」の上位に常にランクインされるそうである。今回訪問した UCSD、イルミナ本社は、サンディエゴ市街から車で 30 分のところにあるラ・ホヤ (La Jolla) に存在する。ラ・ホヤは高級住宅地が立ち並び、多くの富裕層が住む街であり、米国の他の大都市で目にする貧困相を感じることは無かった。今回の訪問で世界有数の NGS 研究、ゲノム医療、そして NGS 開発の中核ともいえる大企業に触れることが出来、自由競争を基本とする米国の医療制度がもたらした恩恵を感じる事が出来た。しかしながら、果たしてこの NGS を利用したゲノム医療が、貧富の差が大きく、かつ民間保険システムを採用する米国において、全国民に享受されるのかということは大きな疑問である。

世界の医療制度は、「民間保険システム」「国営システム」「社会保険システム」の大きく 3 つのタイプに分けられる。米国においては、高齢者や障害者、生活保護受給者は公的医療制度の対象であるが、それ以外の国民は民間保険に加入する必要があるが、65 歳未満の 2 割近くも無保険者がいることが問題となっていた。いわゆる「オバマケア」による医療保険制度改革法により、国民全員が医療保険に加入することが義務付けられたが、この医療保険は民間保険であることに変わりはない。低所得者層が加入できる保険では十分な医療がカバーされておらず、また保険会社は持病があつて医療費支払いリスクが高い人も受け入れなければならないため全体的に保険料が上がるという悪循環も問題になっている。FDA (Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局)は 2017 年 11 月に Foundation Medicine 社の FoundationOne CDx を承認した。FoundationOne CDx は、あらゆる固形がん種における 324 の遺伝子に関して解析が可能な NGS 検査であり、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、乳がん、大腸がん、卵巣がんを有する患者のうち、FDA 承認済みの 15 の分子標的治療が有用と予測される患者を特定でき、さらなる個別化医療に繋がると考えられる。現在保険償還されておらず、保険償還されたとしてもごく一部の限られた保険になることが予想され、さらなる「医療格差」を招くことも考えられる。また、英国は全国民を対象とする公的医療保障制度である National Health Service (NHS)があり、「国営システム」を採用している。全国民が無償で医療を受けることが出来る一方で、より良い医療を受けるために民間健康保険に加入している人も多く、皆等しく医療を受けられているかどうかは疑問である。一方で我が国は「社会保険システム」を採用しており、国民は保険に入ることを義務付けられ (皆保険制度)、所得の額に応じた毎月の保険料を支払うことで、病気の際には保険から医療費の 7 割が給付され、3 割を負担するのみで医療を受けることができる。また、基本的にどの医療機関も受診することが可能であること、承認された医薬品や体外診断用医薬品は保険償還されること、医薬品の価格や診療報酬は全て国が関与していることから、我が国が目指すがん医療の均てん化の促進において、日本の保険システムが果たした役割は大きいと思われる。

非小細胞肺癌においては、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子がドライバー遺伝子変異として同定され、各々の遺伝子異常を有する非小細胞肺癌に対してチロシンキナーゼ阻害剤が著効を示すため、これらのドライバー遺伝子変異を検索することが治療方針決定に重要である。そのコンパニオン診断薬にかかる費用は総額 10 万円を超え、今後 BRAF 遺伝子変異に対する治療も承認されれば、その費用はさらに高額となる。今後、我が国においてもゲノム医療が本格化し、NGS スクリーニングとその結果に基づいた個別化医療が行われることが予想される。高騰する医療費を現在の保険制度では補うことが出来なくなることも懸念されているが、同時に多数の遺伝子異常を検索することが可能であり、一つ一つのコンパニオン診断薬を用いるよりも安価にできる可能性もある。さらに重要なことは NGS スクリーニング検査に基づいたゲノム医療が進めば、今後さらな

る効果予測因子が同定され、個別化医療が進むことも期待できるため、ゲノム医療を行える環境を整え、普及させることは我が国の重要な課題である。

これまでのがん医療は、「がんの診断、がん種の決定」⇒「遺伝子診断」⇒「個別化医療」であった。今後、がん種を超えた遺伝子診断とそれに基づく分子標的薬による治療が特徴であるゲノム医療を活かすためには、これまでの医療体制（コンパニオン診断に基づいた、疾患毎の治療薬の適応承認）では運用が困難である可能性がある。また NGS を行うことで様々な遺伝子変異が同時に同定される可能性があり、同じ遺伝子変異を有する患者内でもさらに進んだ個別化医療が必要になる可能性がある。さらに、シングルセルシーケンスの技術が進めば腫瘍内不均一性を考慮した治療、エピゲノム解析などの技術が進めばポストゲノム医療が発展し、さらなる個別化治療が進むことが期待される。個別化治療が進むと、将来的には臨床試験の結果のみで治療を限定することに限界が来る可能性もあり、どのように適応薬を承認するかは今後の大きな課題になる可能性もある。

今回の研修を通し、米国におけるゲノム医療に関する基礎研究と臨床研究、それを支える企業製品、サービスを学ぶ機会を得ることが出来た。ゲノム医療とその整備において日本は米国に遅れを取っていることを感じるとともに、ゲノム医療の進むべき道、即ち、遺伝子スクリーニングだけでなくその先にあるゲノム解析に基づいた研究や創薬の可能性を感じる事が出来た。また日米の保険制度の違いから、米国のゲノム医療を我が国の将来のゲノム医療に外挿して考えることが困難であることも感じた。我が国においては、がん医療の均てん化に基づく「ゲノム医療の均てん化」や、がんゲノム医療中核拠点病院を主体とした、臨床、研究ネットワークの構築など、独自のゲノム医療体制作りが必要になると考えられる。「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」においては、ゲノム医療を推進するだけでなく、ゲノム医療に関わる問題や、我が国が目指すゲノム医療の形を考え、遂行できる医療人を育成することに努め、社会に発信していきたいと考える。

文部科学省『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』
採択事業

新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン
平成 29 年度九州大学米国視察研修報告書

平成 30（2018）年 3 月
九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座
