

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
がんのゲノム医療提供体制構築のための基準策定に関する研究
分担研究報告書

サブテーマ 2

生殖細胞系列クリニカルシーケンスに基づくがんゲノム医療に関する提言

分担研究者 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
分担研究者 桑田 健 国立がん研究センター 東病院 病理・臨床検査科長
分担研究者 清水 千佳子 国立がん研究センター 中央病院 乳腺・腫瘍内科 外来医長
分担研究者 田辺 記子 国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 遺伝カウンセラー

研究要旨

遺伝性腫瘍を対象とし、クリニカルシーケンスを含めた遺伝医療・ゲノム医療の提供体制についての論点と提言を、expert opinionを中心に、海外文献・訪問調査の分析を含めてとりまとめた。その内容は、プレゼンテーション及びポンチ絵対応形式の「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」に組み込み、本研究班の総括研究報告書の添付資料1)とした。論点と提言の要点は下記の通り：
(i)「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネル、ついで全ゲノム解析(WGS)。(ii)多遺伝子パネルの場合の二次的所見(SF)は遺伝性腫瘍が中心。確定診断後の予防医療提供体制構築が課題。(iii)上記は未発症の生殖細胞系列病的変異保有者(血縁者等)を含む。(iv)WGSの場合は、SFの範囲をどこまで他疾患領域に拡大するかと、他疾患領域との連携体制が課題。(v)遺伝性腫瘍の適切な拾い上げの体制構築が課題。(vi)Germline markerによる治療選択の機会の増加への対応が必要。(vii)遺伝性腫瘍の基本的知識を持ち、「個別化治療」のがんのゲノム医療を支援する者の育成・配備が必要。(viii)遺伝性腫瘍に関する日本人のデータ蓄積が必要。(ix)個人の臨床ゲノム情報取扱に関する法整備が必要。(x)小児がんへの十分な配慮が必要。アセントや自己決定権の問題、成長に寄り添う継続的関わりの必要性、親子・きょうだい関係への影響など、特別の配慮が求められる。

A. 研究目的

本研究班の全体の目標は以下の通り：「平成 28 年度末までに、我が国における、がんのゲノム医療提供体制に関する提言を行う。具体的には、がんゲノム医療の中核となる医療機関と、中核機関等からの検査結果に基づき医療を行う機関など、ゲノム医療ネットワークとしての分担と連携の中で、それぞれの医療機関が満たすべき要件を抽出する。また、人材の育成と確保に必要な体制についても提言を行う。なお、「がんゲノム医療」として予防・

先制医療も含めたものとして提言を行う。」

その中で、サブテーマ 2 は遺伝性腫瘍を中心とした生殖細胞系列の変異に基づく疾患を対象にし、クリニカルシーケンスを含めた遺伝医療・ゲノム医療の提供体制に関する論点抽出と提言、分子遺伝学的検査拠点となる施設の要件、人材育成に関する提言の素案をまとめる。

B. 研究方法

1) 分担研究者らは遺伝性腫瘍の医療や研究に、そ

れぞれ異なる専門性を持ちながら、関与してきた経験をもつ。その間、学会や文献、様々な会議・議論・見学等の機会を通して、国内外の多様な情報と意見を長年に渡って吸収している。分担研究者らが論点と提言を一つの PowerPoint ファイルとしてまとめた。H28 年度終了の研究班としてはこの論点と提言を結論として報告するが、今後、さらに多方面の関係者の検討・議論を受け、校正・拡充していくべき資料という意味では素案策定という位置づけとなる。

2) 上記の素案を本研究班の分担研究者・研究協力者、国立がん研究センターの中央病院遺伝相談外来・東病院家族性腫瘍外来合同カンファレンス出席者、両院の遺伝子診療部門関係者、厚生労働省健康局あるいは医政局のゲノム医療関係者、本研究とも関係する AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「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」(加藤規弘班)における遺伝性腫瘍担当グループ(CIC/D-EST_FT)のメンバー等にも、抽出した論点や提案の全部または一部について意見や情報を求め、改訂を重ねた。

3) 本研究班全体として、株式会社三菱総合研究所(MRI)ヘルスケア・ウェルネス事業本部に、英国、フランスを主体に、米国と韓国について、ゲノム医療の実態の文献調査とヒアリング調査を委託した。また、分担研究者の一人が2017年2月6日(月)から2月10日(金)まで、英仏のゲノム医療拠点6カ所を訪問し、ヒアリングを行った。それらで得られた情報や展望等を素案に反映させた。

4) 本研究班発足後、厚生労働省は「制度的対応を含め、国内の医療従事者や研究者の力を結集し、コンソーシアムを形成しながら最先端のがんゲノム医療を国民に提供するため、新たに必要となる機能や役割を明らかにするとともに、がんゲノム医療提供体制構築の具体的な進め方を検討する」

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会を設置し、2017年3月29日に第1回の会議を開催した。2017年4月25日の第3回懇談会資料の論点(案)も参考に、上記1)の素案を改定した。

C. 研究結果

がんゲノム医療提供体制のうち、遺伝性腫瘍に関する論点・課題の抽出及び提案は下記の通り：

(i) 多遺伝子パネルか全ゲノムシーケンス(WGS)か：「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネルによる解析と、ついで WGS によるパネル外遺伝子の変異検索、並びにコピー数変異などの構造異常の解析が必要。

(ii) 多遺伝子パネルの場合の二次的所見(SF)は遺伝性腫瘍が中心となる。遺伝性腫瘍については、確定診断後の1次予防(予防手術・化学予防等)・二次予防(サーベイランス等)の提供体制(保険適用を含む)構築が課題。

(iii) 上記は未発症の生殖細胞系列病的変異保有者(血縁者等)を含む。

(iv) WGS の場合は、「診療として」計画・予期する SF の範囲をどこまで他疾患領域に拡大するか、及び SF に関する他疾患領域との連携体制が課題。

(v) 遺伝性腫瘍の適切な拾い上げの体制構築が課題。Universal Tumor Screening など。

(vi) Germline marker による治療選択の機会の増加への対応が必要(Li-Fraumeni における放射線治療の回避、HBOC における術式選択などに加えて、PARP 阻害剤・免疫チェックポイント阻害剤の登場など)。

(vii) 人材育成：基本的に「個別化治療」と同様の課題を持つ。下記3)項に詳述。

(viii) データベース登録：基本的に「個別化治療」

と同様。日本人の genotype-phenotype (家族歴を含む) と、さらには生活習慣・環境要因に関するデータ蓄積が必要。

(ix) 個人の臨床ゲノム情報取扱に関する法整備も必要。生殖細胞系列の遺伝情報が受診した医療機関外に出て行くということになったときに、不安を感じる人が居ると考えられるため。

(x) 小児がんへの十分な配慮が必要。小児は遺伝カウンセリングにおいてもアセントや自己決定権の問題、成長に寄り添う継続的関わりの必要性、親子・きょうだい関係への影響など、特別の配慮が必要。

遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査拠点となる施設の要件 (案) は下記の通り :

- ・複数年度に及ぶ通算 100 件以上の検査実施の実績 (血縁者を含む)
- ・かつ単年度で 10 件以上の検査実施の実績 (血縁者を含む)
- ・発端者の検査実施件数に対する、血縁者の検査実施件数の比率が 25% 以上
- ・国の定める品質管理・保証の基準を満たすこと

人材育成・確保に関する提言としては、がんの個別化治療のための「ゲノム医療支援者」(仮称) を新たに育成・配備する必要があると考えた。その「ゲノム医療支援者」(仮称) の重要な役目の一つは、次世代シーケンサー等の技術革新の医療への導入がまず期待され、新たな大きな医療ニーズが急速に生まれつつある「がんの個別化治療のためのゲノム医療」と、従来から一定の割合のがん患者・家族が直面するがんの遺伝に関する悩みや不安に応える「遺伝性腫瘍の遺伝医療」の間をつなぐことである。

「がんの個別化治療のゲノム医療」において「遺伝性腫瘍の遺伝医療」の専門家の関与が必要にな

る場合は主として下記の 2 通りであり、「がんゲノム医療支援者」はそのようなクライアントのニーズを的確にとらえ、適切な院内・院外の専門家につなぐ役目を果たす。

(i) 治療標的としての体細胞ゲノム変異を同定するためのクリニカルシーケンスの二次的所見として、遺伝性腫瘍の原因遺伝子の生殖細胞系列の病的変異が示唆された場合。

(ii) PARP 阻害剤・免疫チェックポイント阻害剤など、遺伝性腫瘍の変異保有者であることが奏効性の予測マーカーである場合。

D. 考察

今回行った遺伝性腫瘍のゲノム医療提供体制の提案は、あくまでも研究班としての中立的立場での素案作成を目指したものではあるが、はじめから無防備に、様々な立場の stakeholder に対してゼロからの議論を投げかけるとまとまりがつかなくなる可能性を考え、研究班内部の議論及び海外調査の結果を参照しながら意見をとりまとめた。すなわち基本的に限られた人数の expert opinion によるとりまとめであり、今後、たとえば「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」の意見とりまとめに記載されている「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」をはじめ、医療者、患者/家族、行政官、研究者、産業界など、様々な立場の関係者の議論を重ねていただく必要がある。

そのためにも、本研究班の総括研究報告書の添付資料 1) 「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」は、他のサブテーマも含む研究班全体の議論と提案をまとめた、プレゼンテーション及びポンチ絵対応形式の資料となっている。

この資料の全部または一部が、今後、関係各方面によるがんのゲノム医療提供体制に関する議論の素案として活用されることを期待している。

E. 結論

我が国における、遺伝性腫瘍のゲノム医療提供体制に関する論点を抽出し、それらに対する提言をまとめた。また、遺伝性腫瘍のゲノム医療の中核となる医療機関として、遺伝学的検査実施施設の要件(案)を作成した。その内容は、他のサブテーマも含めた、今後の関係各方面による議論の素案として活用されることを目標に、プレゼンテーション及びポンチ絵対応形式の資料「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」に組み込み、本研究班の総括研究報告書の添付資料1)とした。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

本研究成果を直接発表したものは無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し