

2016/10/01

第5回生命医薬情報学連合大会

ゲノム医療の実現に向けたバイオインフォマティクスのロードマップ

クリニカルゲノムシーケンスを 臨床応用することの期待と課題

東京大学医学系研究科医療情報学分野

附属病院企画情報運営部

河添 悦昌

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

0

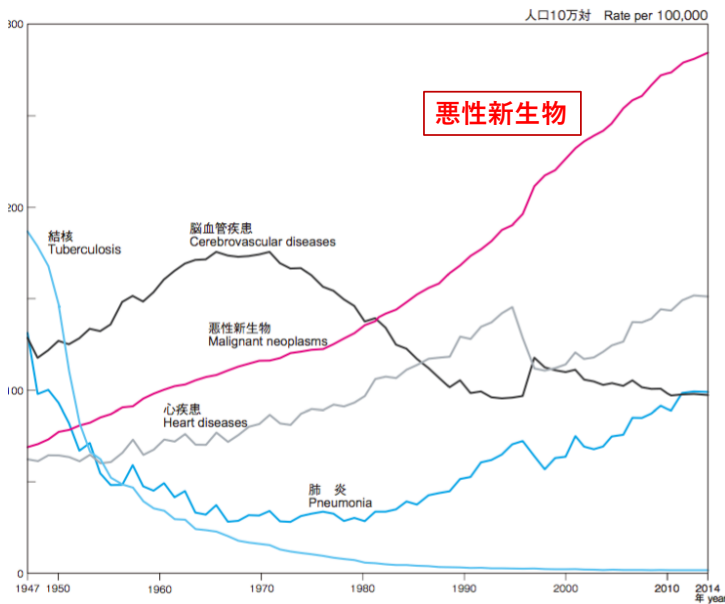
ゲノム情報に基づく医療

- 後天的な遺伝子の異常（非遺伝性）：体細胞系列
 - 多くの種類のがん: Oncogene, Suppressor, DNA mismatch repair
 - 遺伝子異常に応じた治療（分子標的薬）=> 効果がある、ビジネスが動く
 - 抗体薬（-mab), TKI (-nib) 20-80万/月、免疫チェックポイント阻害薬 **330万/月**
- 先天的な遺伝子の異常（遺伝性）：生殖細胞系列
 - 薬物代謝：CYP1A2: *Acetaminophen*, CYP2C19: *Omeprazole*, UGT1A1: *irinotecan*
 - 遺伝性のがん（大腸、甲状腺、乳腺・卵巣）、生活習慣病、その他遺伝病
- 外来性生物の遺伝子
 - HCV-1a/1b/2a/2b, HIV-1/2

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

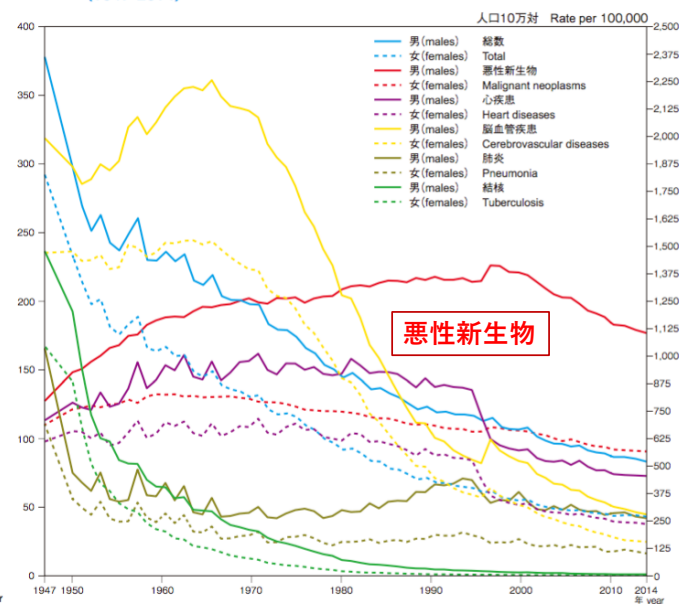
1

14 主要死因別粗死亡率年次推移 (1947年~2014年) Trends in Crude Mortality Rate for Leading Causes of Death (1947-2014)



© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

15 主要死因別年齢調整死亡率年次推移 (1947年~2014年) Trends in Age-adjusted Mortality Rate for Leading Causes of Death (1947-2014)



2

分子標的治療薬を用いたがんの標準治療（これまで）

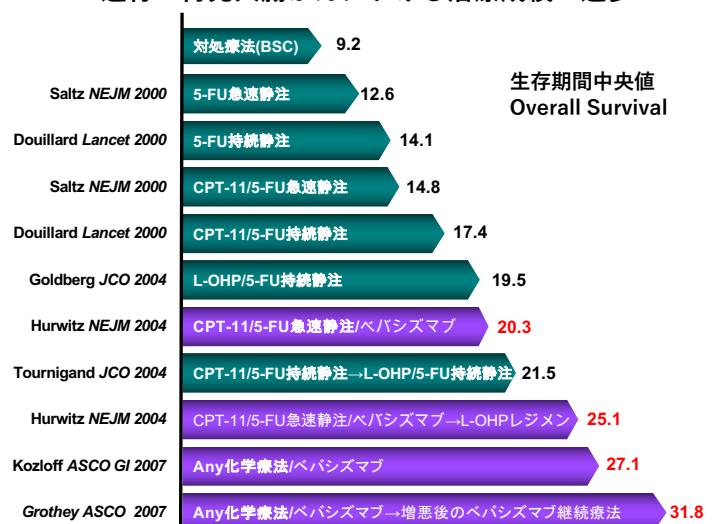
- がん細胞には数千~数万の遺伝子異常が後天的に発生し、この遺伝子異常が細胞死の抑制と自律増殖を促進。
- 遺伝子の異常を「治すこと」はできないが、遺伝子異常によってもたらされる増殖のメカニズムをブロックすれば、がんの「進行を抑えられる」だろう。



HER2+ 乳がん => Trastuzumab
Ph+ ALL => Imatinib
KRAS+ 大腸がん => Cetuximab

異常遺伝子の検出 + 分子標的治療薬
分子標的薬が標準治療に組み込まれるようになった

進行・再発大腸がんにおける治療成績の進歩



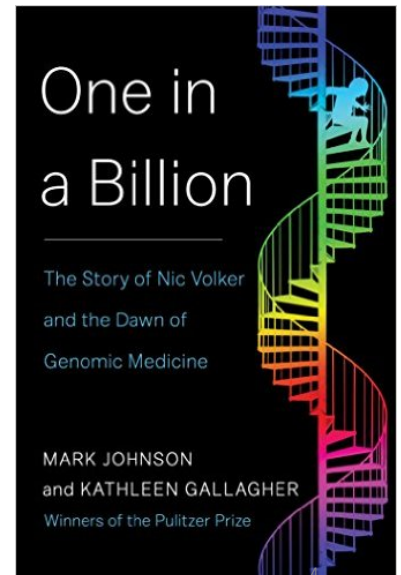
© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

One In A Billion: The Story of Nic Volker and the Dawn of Genomic Medicine (2009)

- ニコラス君 4 歳男児
- 2 歳頃より食事による腸管穿孔を繰り返す
- クローン病など既知の関連遺伝子に異常なし
- 原因不明、130回以上の対症療法（手術）
- MCW 小児科医と遺伝子研究者による全ゲノム解析
- 16000の遺伝子変異から未知の変異としてX染色体XIAP遺伝子の1塩基置換を同定¹
- 造血幹細胞移植により治癒
- **全ゲノム解析によって原因遺伝子を同定する方法の有効性が全米に認識**

1. Worthey EA, et.al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. Genet Med. 2011 Mar;13(3):255-62.

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo



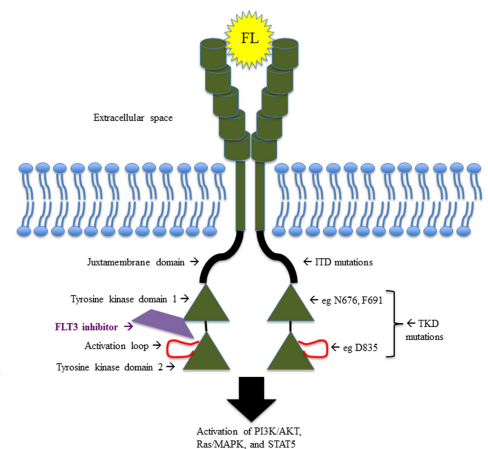
Genetic Gamble: New Approaches to Fighting Cancer (2012)

- Dr. Lukas Wartman 男性
- ワシントン大学セントルイスの遺伝学研究者
- 急性リンパ性白血病：抗がん剤＋造血幹細胞移植が無効
- Dr. Ley's team が**全ゲノム解析により、白血病細胞のFLT3遺伝子の変異**を同定。
- FLT3変異を標的とする**スニチニブ**が有効であり、白血病の治癒につながった。



標準治療では、消化管間質腫瘍(GIST)、腎細胞がんのみ使用可

- 個別のがんの遺伝子変異を網羅的に検出しターゲット治療を行うことの有効性が認められた。



Annesley CE, Brown P, The biology and targeting of FLT3 in pediatric leukemia, Front Oncol. 2014 Sep 23;4:263.

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

がんに対するゲノム治療（これから）

◆展望：

- がん関連遺伝子パネルを用いたより網羅的な遺伝子異常の検出とそれをターゲットとする治療法に変わるだろう。

◆問題：

- がん細胞ゲノムから得られる遺伝子変異の数は膨大（数千～数十万）となるため、それぞれの変異遺伝子に有効な治療薬を医師が把握しておくのは困難だろう。

◆対策：

- それぞれの変異遺伝子に有効な治療薬を知識ベース化し、最適な治療薬を提示するアルゴリズムを開発する必要。
- IBM Watson Genomic Analytics では変異遺伝子に有効な治療薬を2000万論文から検索し独自アルゴリズムで提示。

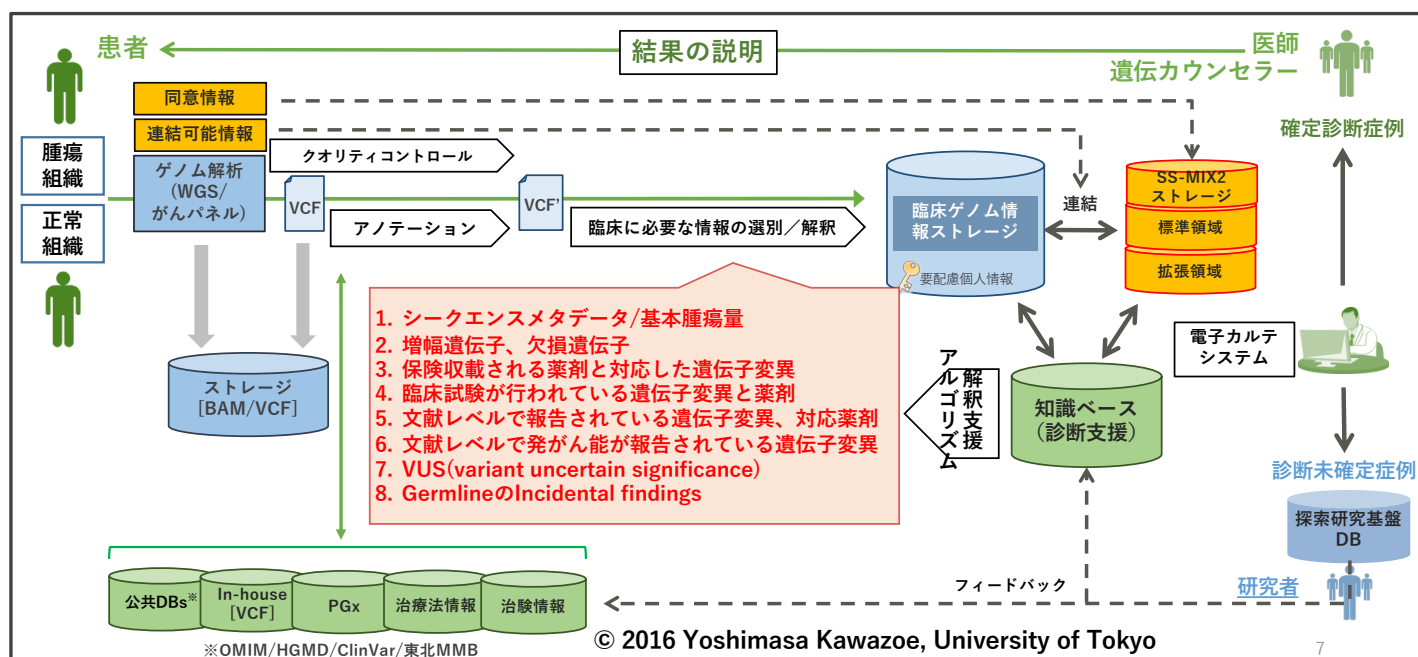
◆従来型臨床研究の限界：

- 個別がんが有する変異遺伝子の組み合わせが膨大となるため、従来型のRCT手法では均質な集団を確保することが困難、かつ実施のスピードに欠ける。悉皆性の高い集団を対象とした新しい手法による臨床知識の獲得手法が求められる。

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

6

ゲノムシーケンスを利用した臨床運用フロー（例）



7

臨床応用を実現する際に想定される課題

人材育成

- 多くの臨床医がゲノムシーケンス検査の結果を解釈して患者に伝えるためのトレーニングを受けていないと思われ、これを行うプログラムを確立する必要。

情報システム

- アノテーションDBに新しい変異情報が登録されたとき、もしくは登録内容が修正されたときにこれを再解釈して臨床側DBに反映させ、医療者に知らせる仕組みが必要。
- より複雑な、ゲノム医療に耐えうる意思決定支援システム（CDSS）の電子カルテへの実装が必要。

ガイドライン／法制

- ◎ Incidental Findingsの扱いに対する病院内、国内でのガイドライン化が必要。
- ◎ 遺伝子検査の結果による差別的な扱いが規制されていなければ、不安を持つ患者は検査を受けないのではないか。また研究参加への抵抗が大きくなるのではないか。

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

8

Incidental Findingsの扱いのガイドライン化は必要か

- 網羅的な遺伝子解析を行うことで生じる、当初意図した目的を越えて偶然見出された変異遺伝子。
 1. 生命を脅かす危険性の大きい遺伝情報。
 2. 回避したり改善したりする適切な手段がないが、非致死的な遺伝情報。
 3. 健康や生殖にとって重大な影響が生じるとは思われない遺伝情報。
- ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings¹
 - **患者に告知すべき** クリニカルゲノムシーケンスでの偶発的所見のミニマムナリスト
 - 遺伝性大腸がん（APC, MUTYH, MLH1/MSH2/MSH6/PMS2）、遺伝性乳がん・卵巣がん（BRCA1/2）、多発性内分泌腫瘍（MEN1, RET）など**24疾患56遺伝子**を含む

◎病院毎にこれを定義するのでは提供する医療の質に影響する。

◎ACMGのリコメンドを用いるのか、国内でのガイドライン化を行うのか。

1. ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

9

米国のように遺伝情報差別禁止法は必要か The Genetic Information Nondiscrimination Act: GINA

◆背景：

- 遺伝情報を利用するサービス・研究・診療への参加によって、健康保険や雇用上の不利益を受けることがあれば、それらの不参加が予期され、遺伝情報を利用したより有効な診断、治療を実現する医学の進歩が阻害されるだろう。

◆目的：

- これを未然に阻止するために、遺伝子検査の要請、遺伝情報の取得・開示を原則禁止を法律で制限することで、遺伝情報を利用するサービス・研究・臨床における遺伝子検査の利用推進を目的とする。

◆方法：

- 健康保険と雇用の分野において、遺伝情報に基づく差別的扱いを禁止。また、本人・家族に対して遺伝子検査を受けること、遺伝情報を要求することを禁止する。

◆例外：

- 健康保険と雇用に限定するため、生命保険、傷害保険、長期介護保険には適用されない。

Green RC et al (2015) GINA, Genetic Discrimination, and Genomic Medicine, N Engl J Med, 372, 397

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

10

ASCO 2016: Precision Medicine Approach May Expand Therapeutic Options for Patients

- 分子レベルの異常（HER2, BRAF, Hedgehog, EGFR）を有する腫瘍に対して、有効な分子標的治療を行う第2相臨床試験。
- 異なる12種の進行がん患者129人のうち、29人がFDA未承認の分子標的治療薬で改善した。
- 最も有望な治療効果が得られたのは、HER2異常を有する群だった。
- 大腸がん患者は20人中7人、膀胱がん患者は8人中3人、胆道がん患者は6人中3人が腫瘍最大径が30%以上縮小した。

◎Precision Medicineの手法はがん薬物療法における治療選択肢を拡大するものであり、がん治療の革新的な一歩。

◎しかし、期待が先行しすぎている感もあるため、臨床腫瘍医を交えた議論と患者に対する正確な情報の提供が重要。

© 2016 Yoshimasa Kawazoe, University of Tokyo

11

結語

- がんゲノム治療にクリニカルゲノムシーケンスを応用するPrecision Medicineへの期待を述べた。
- これまでの単独の遺伝子変異の検出ではなく、より網羅的な遺伝子変異の検出とそれをターゲットとした治療へとパラダイムが変わりつつある。
- 臨床への応用を実現する際に想定される課題として、人材育成上、医療情報システム実装上、ガイドライン／法制上の課題をあげた。
- また、期待が先行しすぎている感もあり、臨床腫瘍医を交えた冷静な議論と患者に対する正確な情報の提供が重要である。
- Precision Medicineによるがんの生存率向上を目指して、学会横断的に協力し臨むことが期待される。