

## がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会 これまでの議論の経過

### I 背景

我が国では、第3期がん対策推進基本計画（平成30（2018）年3月閣議決定）に基づき、患者本位のがん医療の実現のため、がんゲノム医療を推進してきた。具体的には、がんゲノム医療体制を整備し、ゲノム情報等を集約・管理し、利活用を支援する機関として、がんゲノム情報管理センターを整備してきた。また、令和元（2019）年6月には遺伝子パネル検査2品目が保険収載され、国民皆保険の下でがんゲノム医療が開始された。

「経済財政運営と改革の基本方針2019」（令和元年（2019）6月閣議決定）において、国は、「全ゲノム解析等による難病の早期診断に向けた研究等を着実に推進するため、10万人の全ゲノム検査を実施し今後100万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019年中を目途に策定する」とされている。

### II がんの全ゲノム解析の必要性と目的

諸外国においては、欧米・アジアを中心にがんの全ゲノム配列データベースの構築に向けた研究が進められつつあり、日本でも、ゲノム医療の基盤整備の観点から欠かせないものとして、日本人の全ゲノムデータベースの構築が求められている。また、日本におけるがんの全ゲノム解析は、中長期的に日本におけるがん医療にとって有益である必要がある。

がんの全ゲノム解析等の主な目的は、以下4つが考えられる。

#### 1. 日本人のがん全ゲノム配列データベースの構築

日本人のがん患者の全ゲノム情報等を網羅的に収集し、質の高い臨床情報を統合したがんの全ゲノム配列データベースを作成する。このデータベースは、日本人のがん患者に対するゲノム医療の基盤となるほか、国のがん対策への活用も期待される。

将来のデータベースの活用を視野に入れ、アカデミア、医療者、産業界、患者団体などによる研究グループや、企業等による産業利用可能な体制を早期に整備し、本プロジェクト

トを推進させる原動力とすることが必要である。

## 2. がんの本態解明

全ゲノム解析を実施することによって、パネル検査や全エクソン解析では得ることができないがんゲノム情報の収集が可能となり、がんの本態解明がさらに進む。全ゲノム解析では、遺伝子のイントロン・プロモーター領域や遺伝子間領域、さらには、ゲノム構造などについての情報が集積され、細胞がん化についての知見が増える。また、変異シグネチャー解析などによって、細胞がん化の原因を推測することが可能となる。

## 3. がん医療への活用

日本人の各種のがんについて、質の高い臨床情報とともに、全ゲノム情報等を収集・解析することで、より効果的な予防、診断、治療法などの開発が促進され、個別化医療の推進も期待される。また、将来的には、がん患者の生殖細胞系列の解析結果を基に、がん罹患率を予測する技術やヘルスケア分野への活用も想定される。

これらの成果によって、我が国におけるがん医療は、より高精度かつ効率的な段階に達することが期待される。

## 4. 創薬などの産業利用

がん全ゲノム配列データベースを活用して、創薬、診断薬等の開発を目指し、産業利用を進めることができる。全ゲノム解析等と詳細な臨床情報により、がんの本態がより明らかにされることによって、新規がん治療薬開発に向けた新たながん化メカニズムや薬剤耐性機序の解明が加速され、ターゲット探索空間が大幅に広がることが期待される。また、日本人に多いがんを対象として、がん遺伝子パネル検査の開発、改良など、診断薬についても進歩が期待される。

欧米のみならず、アジア諸国でも全ゲノム解析国家プロジェクトが積極的に進められていることから、研究開発や産業利用などに関しては、海外に遅れを取らないスピード感が重要である。

### III 海外の先行事例について

#### 1. 海外の先行事例

欧米・アジアを中心に世界各国で国家プロジェクトとして、全ゲノム解析を含むゲノム計画が開始されている。特に、英国においては、2012年デーヴィッド・キャメロン首相がゲノムプロジェクトを発表し、2013年に実施主体である Genomics England を設立しパイロット運用を開始し、2015年までの2年間でがんと希少疾患を合計して5,000例を解析し、2015年に本格運用を開始した。その後、2018年に10万検体の解析を達成し、先の5年間で、100万検体を実行することとしている。英国でも、現状では、全ゲノム解析は研究目的の要素が強いが、結果については診療に有用な遺伝子変異の結果を患者に返却することとしている。

Genomics England では、2019年7月時点で101,162検体（がん26,488検体、希少疾患74,674検体）のゲノム解析を終えている。英国の特徴として、国民保健サービス (National Health Service) の各種情報が紐付くこととなっている点がある。これまでの成果を活かし、2019年1月より、成人の固形がんは除かれるものの、小児がん、肉腫、小児神経腫瘍、一部の血液系悪性腫瘍については、全ゲノム解析をNHSの保険償還の対象とした。

英国の次期プロジェクトとして、がん領域では、希少がん、小児がん、遺伝性腫瘍、治療抵抗性症例の解析を重点的に実施することとしている。また、ゲノム以外のオミックス解析、ライフログの収集、AIによる診断開発などのプロジェクトも推進している。

英国の全ゲノム解析は、政策上、国民保健サービスで本格的にゲノム医療を実装する上で大きな意味を持つものと考えられ、ヘルスケアそのもののあり方や国民と国民保健サービスの関係性そのものの見直しを迫るような大きなインパクトを持つものであると位置づけられている。

英国の事例は、本プロジェクトの運営方針や技術的にも参考となる。英国では、がん患者検体は全国13のセンターに集められ、少数遺伝子の解析やパネル解析を実施するが、そこで抽出されたDNAや臨床情報が全ゲノム解析センターに送られ、シーケンス、解析、データ管理、データ活用を行うという体制を取っている。また、アカデミアを中心とした研究者が約3000名以上によるパートナーシップ (GeCIP) や企業等による産業化を目

標としたフォーラム（ディスカバリーフォーラム）を NHS のファイアウォールの外部に設置し、データの利活用や、プロジェクトの推進を支援している。データの利活用については、個人情報管理への配慮・対応を厳格にしつつ、データセンターへのアクセスがリモートで実施できるなど解析の自由度の高さを維持している。これらの体制が確立され、検体のシーケンスが開始されるまでに2年を要している。

技術的には、解析対象となる検体が重要である。英国では、病理組織標本（Formalin-fixed paraffin-embedded sample）を主として利用したが、データの安定性に欠けるため、現在は新鮮凍結組織（Fresh frozen sample）を使用すべく検討を進めている。病理組織標本に比して、新鮮凍結組織は、採取、保管、検体移送に多大な負担がかかるため、本プロジェクトの推進に当たってはこの点を配慮する必要がある。

## 2. 海外先行事例との差別化

日本の全ゲノム解析プロジェクトでは、海外先行事例との差別化が必要である。海外先行事例との差別化にあたっては、がん種別の全ゲノム解析データベースを構築し、海外データと比較しつつ、個々の症例については目的に応じて、新たな技術を用いて解析するとともに、質の高い臨床情報を付与し、将来的には、臨床経過に沿った経時的なゲノム変化をリキッドバイオプシーなどを駆使して実施することが望ましい。さらに、消化器がんについては、豊富な生検材料を入手できることも我が国の強みである。

また、東アジアにおける好発がんや環境発がんを含め、日本でしか得られない疾患データについては、積極的に取り組む必要がある。さらに、将来の新技术による解析や産業利用にも耐え得るような包括的な同意についても考慮する必要がある。

研究開発や産業利用については、海外に遅れをとらないようスピード感を重視すべきである。そのような観点からは、同じ目的をもった産学連携による研究者グループの積極的な関与を求めたい。

## IV 対象疾患と数値目標の考え方

## 1. がん症例の収集

がんの検体収集に当たっては、対象となるがん種として、罹患数の多いがん種、その中で難治性のがんや再発・転移をきたしたものの、遺伝素因や特殊な遺伝子変化が原因となることが多い小児がん、希少がん、遺伝性腫瘍などを対象とすべきである。

また、全ゲノム解析を先行解析、本格解析と分ける場合、先行解析では、主としてバイオバンクを活用し、一方、本格解析では、先行解析の解析状況や国内外の研究動向を踏まえるとともに、目的に応じて新規検体を収集、解析を行うこととする。

### (1) 対象とするがん種の考え方

#### ① 罹患数の多いがん種や難治性のがん

罹患数の多いがん種については、遺伝子のイントロン・プロモーター領域や遺伝子間領域の異常、さらには、ゲノム構造異常など、日本人に特徴的で、かつ、比較的頻度が低くこれまで欧米では見つけられていないゲノム変異を目標に検体を収集する。特に、5年生存率が著しく低いがんや臨床的に難治性と考えられるがん等は、ゲノム解析が新たな治療・診断の研究開発に資すると考えられ、重視して検体を収集すべきである。

さらに、診断時、遠隔転移を有する症例や手術後、再発が認められた症例など、原発巣、転移巣をペアで検索できる試料を対象に加えることを考慮する。

#### ② 希少がん（小児がんを含む。）

希少がん（小児がんを含む。）は、罹患数の多いがんでは稀なゲノム変異が原因となることが多く、また、症例が少ないため、がんの原因となるゲノム変異の解明は進んでいない。そこで、原因の解明も含め、希少がんの全ゲノム解析を推進するが、患者数が少なく、研究体制が整っていない等、課題も多い。共同研究体制も脆弱で不足している領域であるとも言われている。

また、希少がんでは、がんの遺伝的素因に関連する生殖細胞系列の遺伝子変異が比較的多く見つかることされており、がん組織を対象とした体細胞系列の全ゲノム解析とともに、生殖細胞系列の全ゲノム解析を行うことで、診断、治療、経過観察などに大きな進

歩をもたらす可能性がある。なお、がん素因を解明するため、必要に応じて、積極的に両親と本人のトリオ検体を解析することも考慮する。

希少がんの規模感として、希少がん・小児がんの中でも症例数の多いがん種では年間数百例、症例数の少ないがん種では年間数十例程度の収集が可能ではないかとされている。よって、希少がんについては、バイオバンク等も有効に活用すべきである。

希少がんについては、臨床上の課題、生物学的な特徴、研究の実績、検体収集の可能性や実行性も課題である。国内においては、症例数、研究者ともに限られているため、国際共同研究を含め、多施設共同研究を実施していく必要性や課題についても検討する。

### ③ 遺伝性腫瘍（小児がんを含む。）

遺伝性腫瘍（小児がんを含む。）が確定診断されれば、発症前診断、予防的外科手術を含む適切な治療選択、適切なフォローアップ、血縁者を対象とした診断などが可能となる。血縁者にとっては、遺伝カウンセリング等を通して適切な情報を提供することによって、予防的な介入や早期診断、早期治療が可能となるメリットがある。

遺伝性腫瘍に関しては、希少がんと同様に、バイオバンク検体を活用することが必要である。一方、バイオバンクを活用するデメリットとして、患者の家族歴や現病歴に関する情報が不十分となる可能性があるため、目的に応じて前向きに検体を収集することも必要である。

国内では、家族性大腸ポリポーシス症候群、リンチ症候群、遺伝性乳がん卵巣がん症候群（遺伝性前立腺がん）などの症例を、バイオバンク検体を用いて解析するなどの取組が進められているが、これらの遺伝的素因が明らかにされているがん種やその疑いがあるがん種について、全ゲノム解析を進める必要がある。

## (2) 本プロジェクトの進め方

### ① 先行解析（主に、バイオバンク等を活用して解析を実施）

先行解析においては、本プロジェクトの全体方針を固めるため、がん種別研究グループを設置し、国内バイオバンク等の検体の解析、全ゲノム解析と他の手法との比較、本

プロジェクト推進に必要な全ゲノム解析以外の技術検討、検体採取体制、シーケンスデータ処理体制、リコンタクト・再同意などを含め、検討を進めることが望ましい。

こうした検討をスムーズに行うため、先行解析においては以下のような項目に留意して、検討・評価を進めることが求められる。

- ・ 先行解析によって、日本人のがん患者の分子疫学情報データベースを作成する。そのため、罹患数の多い固形がんとともに、難治性がん、希少がん、小児がん、遺伝性腫瘍など、予後の改善が早期に望まれるがん種、あるいは相対的にこれまで知見が少ないがん種を優先して解析を実施する。また、臨床データと併せて解析することで、ヘルスケアデータや国の政策判断に活用されることも期待される。
- ・ 先行解析に当たっては、本プロジェクトに利用可能なバイオバンク等を調査する。ここでは、インフォームドコンセントの内容、検体の保管状況、臨床情報の付随状況などが重要である。その上で、先行解析におけるがん種別症例数、検体数及び優先順位等を定める。
- ・ バイオバンク等を活用することによって、日本人の全ゲノム解析により諸外国のデータベースとゲノム変異の違いが大きいがん種等を確認し、ゲノム変異の違いを明らかにする。
- ・ 先行解析によって、全ゲノム解析と他のゲノム解析手法、例えば、エクソーム解析などではがん化プロセスを解明できない約 3 割の症例などを対象に比較が可能となる。このことは、将来、その成果をがんパネル検査などに取り入れることによってがんゲノム検査の効率化に繋がる。また、トランスクリプトーム解析の有用性やロングリード解析などゲノム新技術の実現妥当性についても評価できる。
- ・ 先行解析によって、新鮮凍結組織を用いた全ゲノム解析とともに、臨床的・疫学的視点を加味しながら本格解析の方針決定に役立たせる。
- ・ 本格解析に向けて、必要な検体収集項目のリスト化・電子カルテからの収集ワークフロー、検体処理、シーケンス、データ解析、データ処理などのワークフロー、

臨床情報の添付、人材育成などを検討し、本格解析に向けた環境整備を行う。

## ② 本格解析（主に、新規に検体を収集し解析を実施）

本格解析の実施に当たっては、先行解析の体制整備や人材育成の状況を考慮しつつ、解析状況や国内外の研究動向を踏まえ、それまでの解析に含まれないがん種や含まれていても不足しているがん種に加え、実臨床に応用可能な分野のがん種などを中心に、目的を明確にして新規検体を収集する。

また、海外先行研究に比して、本プロジェクトの差別化につながる長鎖シーケンスなどの新しい解析技術や経時的検体採取や生検材料の検討などを重視する。

本格解析は、日本人のがんのゲノム変異に関する基本的な情報を集積した上で、先行解析の解析状況や国内外の研究動向等により、創薬ターゲットとなることが期待される有望なゲノム変異が発見された場合や、より効果的な予防、診断、治療法等の研究開発が期待される知見が発見された場合などには、特定の症例解析を優先的に進めるなど目的を明確にして実施する。

新規検体の数値目標は、解析状況等を踏まえて検討することとし、新規検体の収集を開始した後も、随時、必要に応じて、見直していく。新規標的の発見、バイオマーカー・診断薬開発などを行うためには、必要となる臨床情報の項目が異なることへの留意や世界に負けないスピードが重要となるため、目的や方法を明確にしたうえで、がん種ごとの連携した研究者グループなどで計画を策定し実施するべきである。また、研究開発においては、質の高い臨床情報等を収集する必要があるため、現場への配慮を行い、データ収集施設へのインセンティブなども考慮すべきである。

新規に収集したデータをヘルスケアや政策への利用も可能とするため、収集する情報について一定の標準化を図り、情報の集約化を図るべきである。

本格解析の体制整備・人材育成の在り方については、我が国のゲノム解析の状況や先行解析の経験をもとに、引き続き、検討すべきである。また、本格解析においても、OJT (On the job training) 等で人材育成を継続せねばならない。海外に遅れを取らないスピード感が重要であるため、先行解析と本格解析を並行して行うなど、柔軟な対



応が必要である。

### (3) 数値目標の考え方

#### ① 先行解析

先行解析を開始するに当たっては、早期にがん種別研究グループを立ち上げ、先行解析、本格解析の計画を進めながら、基盤となる国内バイオバンク等についての調査を進め、使用可能な検体について全ゲノム解析等を開始する。バイオバンク等を活用する場合、保管状況、臨床情報添付の可能性のほか、被験者から与えられたインフォームドコンセントにおいて、二次的所見の取り扱いや産業利用などについて適切に同意が得られているかを確認せねばならない。

#### ② 本格解析

新規検体の数値目標については、先行解析の解析状況等を踏まえて検討することとし、これらの目標は随時、必要に応じて見直しを行う。また、本格解析については、アカデミアや産業界からの意見集約を踏まえた解析計画の立案が必要である。

なお、国内のハイボリュームセンターにおいては、1年間で収集可能ながんの新鮮凍結組織は、各施設において最大1000症例程度と考えられ、また、その他のがんゲノム医療中核拠点病院等では、1年間で最大各500症例程度と考えられることが参考となる。

### V 体制整備の考え方

先行解析の体制整備においては、バイオバンクを活用して、一定の要件を満たした施設での解析を行いつつ、新規検体収集に向けた体制整備を検討すべきである。

本格解析の体制整備を検討するにあたっては、以下の3ステップに分け、英国等を参考に、これまでの取組と課題を整理した上で、それぞれのステップを担う主体及び役割のあり方等を検討すべきである。なお、下記は主に、本格解析において望ましい体制を想定するが、本格解析を実施するに当たっては、収集する検体の明確化など課題も多いことから、引き続

き検討が必要である。

#### ステップ1（本格解析） 検体・データ等の収集

主体は、がん種別研究グループのアドバイスの基に、全国の協力医療機関が対処する。その主な役割は、1. 解析対象となるがん患者に全ゲノム解析に関する同意を得ること、2. 臨床情報及び臨床検体を収集し、シーケンスを担う機関（外部委託も想定される）やデータの集約を担う機関に送付することである。

なお、データを収集する際には、協力医療機関へのインセンティブは重要であるため、その点も十分に考慮し、目的や方法を明確にしたうえで、連携した研究者グループなどで情報共有を図りながら、実施することが望ましい。絶対数が少なく、症例集積が困難な小児がん・希少がん・遺伝性腫瘍などにおいては、特に研究グループなどで症例を集積する必要がある。

#### ステップ2（本格解析） 検体・データ等の管理・運用（保存、加工、解析）

主体は、シーケンスを担う機関（外部委託も想定される）やデータの集約を担う機関であり、その主な役割は、1. 収集した検体のシーケンスを行い、ゲノム情報等をデータの集約を担う機関に送付し、必要に応じて臨床検体を別途保管すること、2. データの集約を担う機関において、臨床情報及びゲノム情報を紐付けること、3. データ利活用のプラットフォームを提供することである。

利活用の効率化や費用の削減の観点から、データ収集は1箇所とすることが望ましいが、解釈を実施する場所については複数になることも想定される。

データの利活用に向けて、データ提供のスピード感、データの種類、知財についての方針を明確にしておく必要がある。また、データが再解析されることも想定し、データの保存のあり方についても検討する。

#### ステップ3（先行解析・本格解析） データの利活用

主体は、医療機関、研究機関及び製薬企業、診断薬企業及びヘルスケア産業等が想定され、その主な役割として、蓄積されたデータを、がんの病態解明、予防、診療支援、診断・治療法の開発等につなげることが想定される。創薬などの産業を活性化させるため、当初から産業利用も視野にいれたデータ利活用体制を構築する。なお、データ利活用にあたっては、知財のあり方、費用負担など課題も多いことから、英国等を参考に課題を整理する必要がある。

また、データの利活用については、従来の活用法以外に、ビッグデータとして取り扱うケースが増えるものと考えられる。そこで、全ゲノム解析データの共有化を踏まえた情報ネットワーク及びそのセキュリティ対策についても確立するとともに、Genomics Englandの仕組み等を参考に、アクセスの自由度を確保することが必要である。

## VI 人材育成の考え方

先行解析の人材育成については、バイオバンクを活用して解析を行いつつ、本格解析に向けて人材育成を検討すべきである。

ゲノム医療を実施するに当たって必要な人材については、第10回ゲノム医療実現推進協議会（平成30年5月21日）において、医師、遺伝カウンセラー、バイオインフォマティシャン/遺伝統計学者、コーディネーター及びその他医療従事者の5職種が示された。しかし、実際に、新鮮凍結組織、血液、病理組織などを収集試料として想定すると、インフォームドコンセントの実践なども含め、外科系部門、手術部門、病理部門、個人情報管理、診療情報管理など、医療機関の多数の職員が関与するプロジェクトになることを考慮する必要がある。

なお、全ゲノム解析を実施するにあたっては、研究で実施する際には、GMRC（Genome Medical Research Coordinator）が、医療で実施する際には、認定遺伝カウンセラーが求められる。また、日本では、認定遺伝カウンセラー、バイオインフォマティシャン/遺伝統計学者の絶対数が不足しており、計画的に育成する必要がある。

本格解析の体制整備・人材育成の在り方については、引き続き、検討すべきである。本格解析では、OJT（On the Job Training）等で人材育成を継続することを想定される。

## VII 今後検討すべき事項

### 1. 倫理的な課題について

全ゲノム解析は、これまでのゲノム・遺伝子解析研究とは異なり、遺伝性腫瘍関連遺伝子の変異など、膨大な二次的所見が発見されることが想定される。そこで、現在の「ヒトゲノム・遺伝子解析倫理指針」が本プロジェクトにふさわしいか否かを確認することが必要である。特に、国内の先行医療機関や諸外国における患者説明文書等を参考に検討を進める必要がある。

具体的には、電子 IC (Informed Consent) の導入により、患者の利便性の向上が期待される一方で、同意のあり方など倫理面、社会環境面での整備、ゲノム医療についての啓発活動などを進める必要がある。さらに、本プロジェクト研究として得られた当該患者の診療に役立つ情報や二次的所見の返却方針などが今後検討すべき課題として提示されている。

### 2. 社会的な課題について

諸外国における雇用や保険などの社会環境整備を参考として、対象となる遺伝情報やその扱いについて、日本における状況や課題を整理する。ゲノム医療の推進に当たっては、国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るため、必要な施策を進める。

### 3. 産学連携体制の構築

英国や国内の先進事例等を参考に、アカデミア、医療機関、産業界、患者団体などが連携した研究体制整備が提案されている。この整備が実現すれば、がんゲノム医療に関するオールジャパンの体制が確立される。これらが、研究計画立案の段階より連携を図ることで、検体採取が加速され、アカデミア、医療機関、産業界及び一人ひとりの患者にとって有益ながんゲノム情報の収集が可能となる。また、事前に知財に関する取り決めを行うなど、効率化を図り、その内容をインフォームドコンセントに活かすなど、が

ん種別研究グループの存在意義は大きい。

#### 4. 知財等の考え方

解析の過程で発見された新たな知見、あるいはある程度症例を集積した結果得られる知見の取り扱いについて、知財あるいは論文発表などに関して、事前に適切なルールを策定しておく必要があるという意見が提示された。この点は、先行解析と本格解析によって異なる対応が必要となるので整理したうえで先行解析を開始する必要がある。

(以上)