

# いつでもどこでも誰でもがアクセスできる ゲノム医療の構築に向けて

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長



中村祐輔



# がんの治癒率を上げるためには？

1. がんのスクリーニング率を向上させる  
(がんのリスク診断に基づく検診体制の確立)  
(簡便なスクリーニング法の開発)
2. がんの超早期再発診断法の開発・超早期治療
3. 的確な治療法選択  
(有効で副作用の低い治療薬の選択)  
(無駄な治療法は患者さんを痛めつけ、その間にがんが進行)
4. 新しい治療薬の開発  
(分子標的治療薬)  
(免疫療法ーネオアンチゲンワクチン・CAR-T細胞療法・TCR導入T細胞療法)

# リアルタイム臨床情報に基づく患者還元型・臨床指向型のエコシステム

## 患者還元型

## 臨床指向型

患者

参加患者登録  
(サポーター制の導入)

試料・情報提供

医薬品・治療法開発への  
積極的参加促進

治療実践

治療満足度の高い  
治療の創製

臨床試験実施

(層別化された患者で実施)

医師

- 病態との相互解析
- 治療法選択
  - ▶ 薬剤選択
  - ▶ 効果的な投与タイミング 等

リアルタイム情報  
データベース



- 成功確率向上
- スピードアップ
- コストカット

患者との  
紐づけ

試料バンク



試料による検証

- 患者層別マーカー
- 薬効マーカー
- 診断マーカー

2次元バーコードに紐づいた  
患者由来試料

+ 専門研究者からの  
アドバイス



利用者

(企業・アカデミア等)

仮名化バーコードにつながった  
診療情報・解析情報

DB 各種データベース

- ・ゲノム
- ・タンパク
- ・マイクロ
- ・バイオーム
- ・治験
- ・副作用

文献情報

PubMed  
National Library of Medicine

利用者向け  
解析ツール  
提供



層別化AI技術等

有用情報のAI解析等



医療者向け  
解析ツール  
提供



診療有用情報の活用

医薬品・治療法開発への  
積極的参加促進

# “がんプレジジョン医療” プロジェクト

がん細胞を見つける(予防する)

最適の治療薬を見つける

免疫療法を提供する

がんを見つける

がんの個性を知る

がんを見つける

がんの個性に基づく治療薬の選択

他の抗がん剤や免疫チェックポイント抗体

上記のいずれも該当しない場合

新しいタイプの免疫療法を提供する

実装化するために人工知能の開発が鍵  
膨大な情報から有用情報を引き出す  
患者・医師・医療関係者への最新医療情報の提供  
患者さんへの分かりやすい双方向の説明システムの構築

# “がんプレシジョン医療” プロジェクト

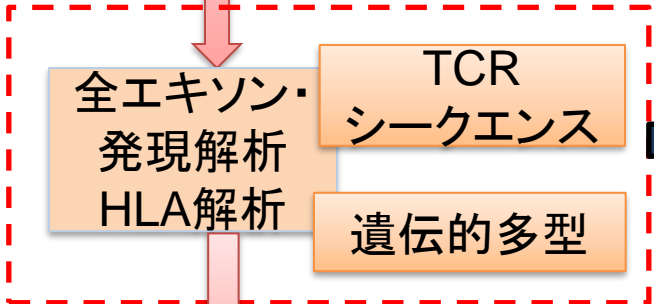
がん細胞を見つける(予防する)

最適の治療薬を見つける

免疫療法を提供する

リキッドバイオプシーによる  
がん細胞の検出

がん診断  
(既存の方法)



リキッドバイオプシーによる  
がん再発の超早期診断

薬と関連する遺伝子異常あり

保険適応の分子標  
的治療薬や免疫  
チェックポイント抗体

治験中の  
分子標的治療薬

他の抗がん剤や免疫  
チェックポイント抗体

上記のいずれも  
該当しない場合

TCR導入  
T細胞療法

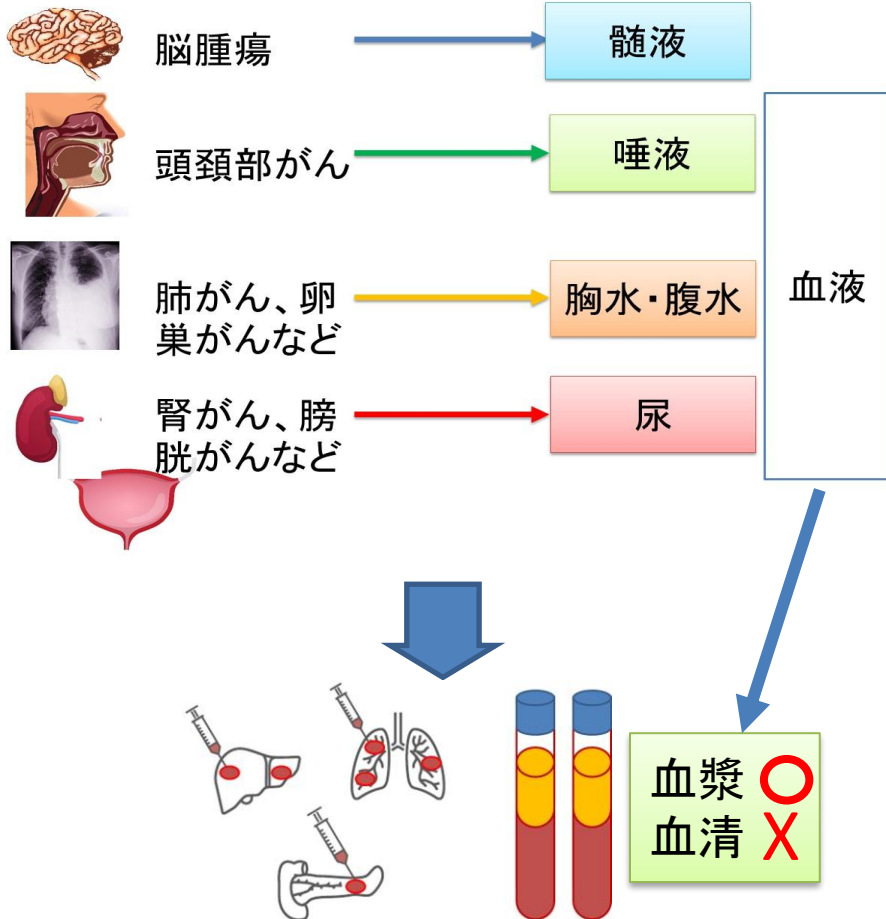
がん特異的CTLの  
クローニング

ネオアンチゲン  
ワクチン

実装化するために人工知能の開発が鍵  
膨大な情報から有用情報を引き出す  
患者・医師・医療関係者への最新医療情報の提供  
患者さんへの分かりやすい双方向の説明システムの構築

# リキッドバイオプシー

## リキッドバイオプシーの材料



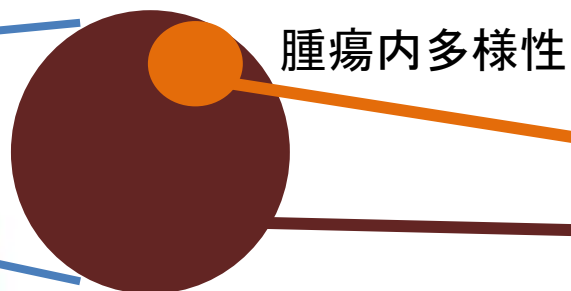
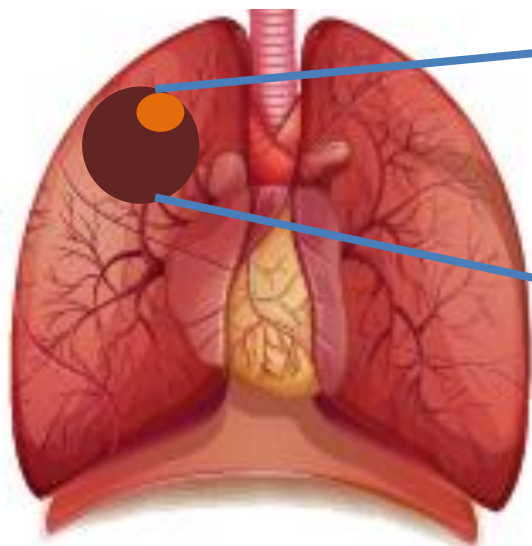
1. がんのスクリーニング  
手術可能ながんの70%を検出可能
2. 術後の腫瘍細胞残存の有無  
手術後陽性だと再発率が高い
3. 分子標的治療薬などの選別  
患者に適した薬が2日で分かる
4. 再発の超早期診断  
画像よりも早く再発がわかる
5. 抗がん剤治療の効果判定  
治療効果が早くわかる
6. 免疫チェックポイント抗体の効果予測  
遺伝子変異数の多寡を推測できる  
多ければ効果を期待できる

組織を採取するよりも、侵襲性が低く、安全で、安価に検査ができる

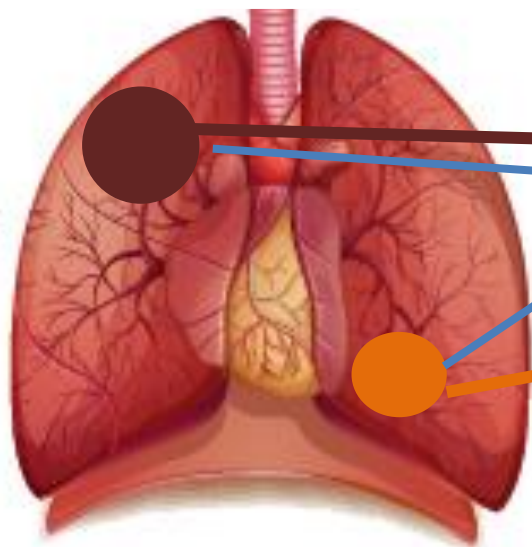
採取検体の管理輸送の標準化

ゲノム解析を理解していない人には技術的な課題が多い

# リキッドバイオプシーの利点(多様性の反映)



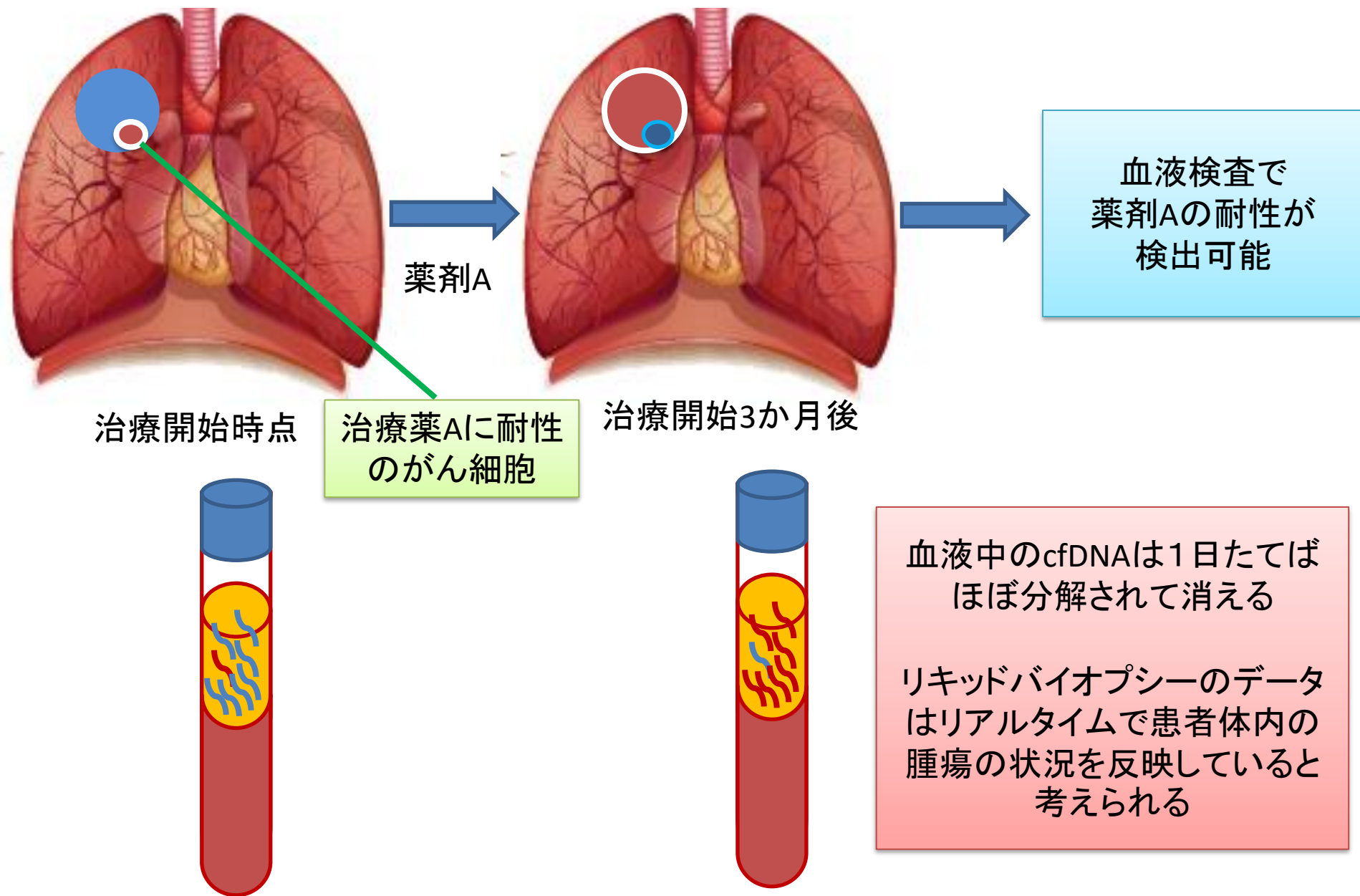
腫瘍由来のDNAが多いと  
腫瘍内・腫瘍間に多様性があっても  
すべてがcfDNAに反映されていると  
期待できる



腫瘍間多様性

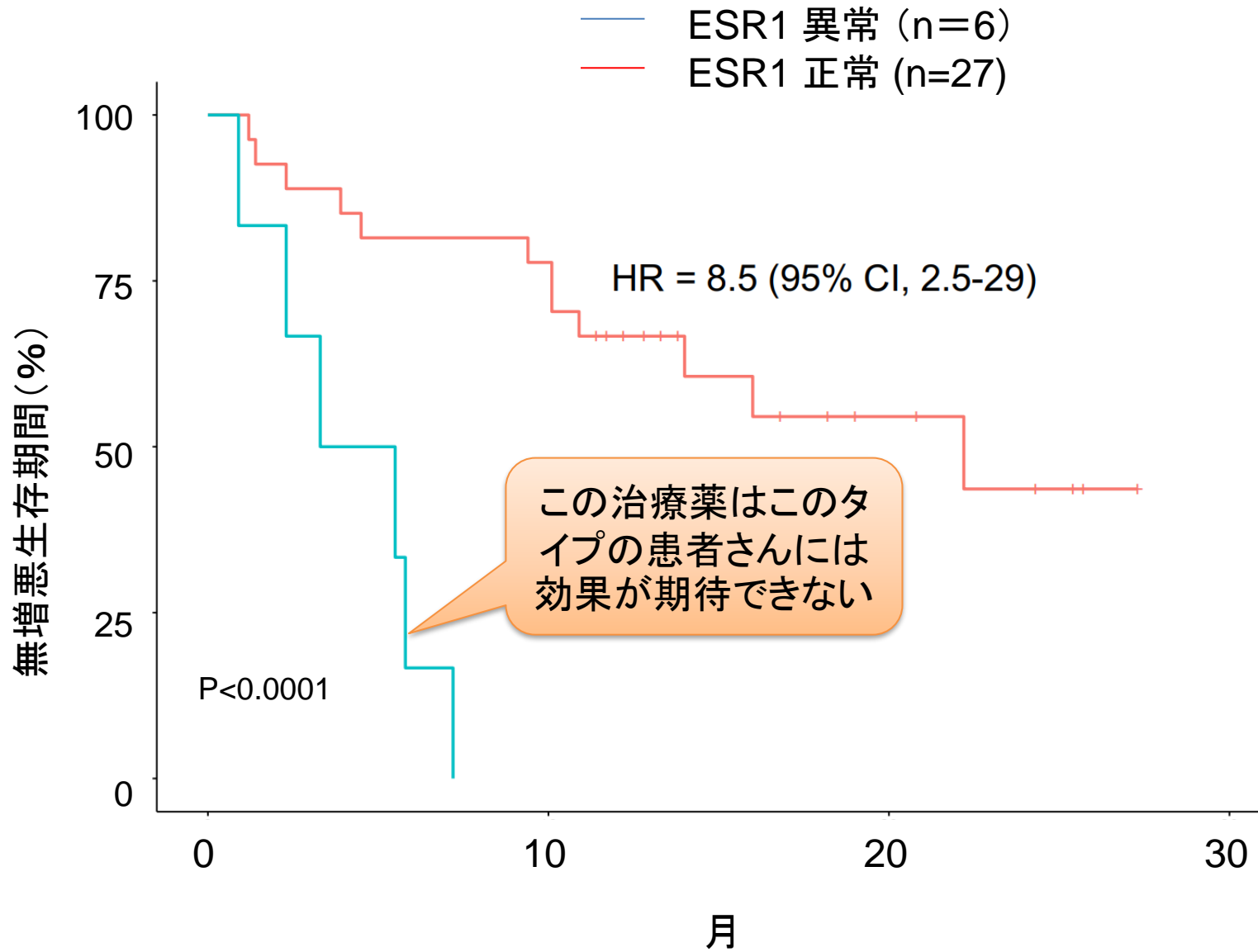


# リキッドバイオプシーの利点（即時性＝リアルタイム）





# ESR1異常とCDK4/6阻害剤の無増悪生存期間



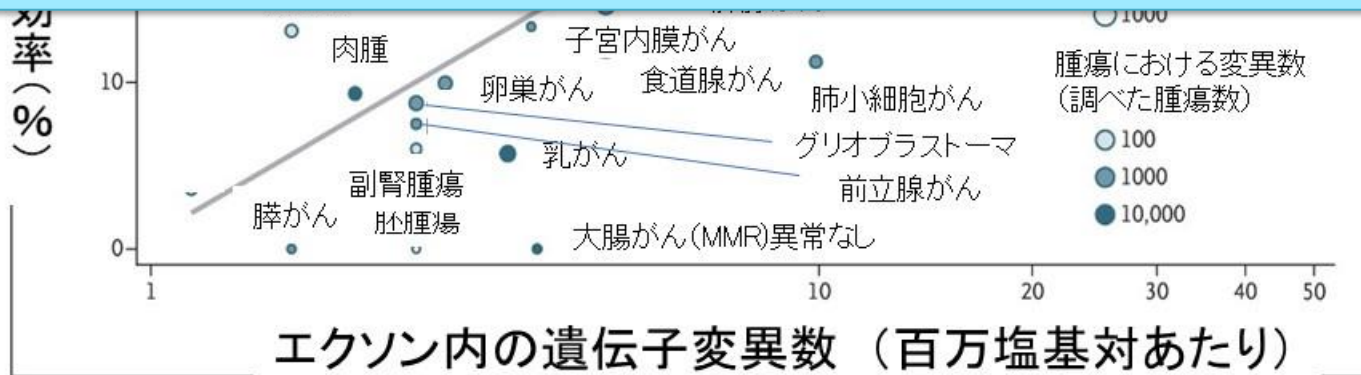
# がんの治癒率を上げるためには？

1. がんのスクリーニング率を向上させる  
(がんのリスク診断に基づく検診体制の確立)  
(簡便なスクリーニング法の開発)
2. がんの超早期再発診断法の開発・超早期治療
3. 的確な治療法選択  
(有効で副作用の低い治療薬の選択)  
(無駄な治療法は患者さんを痛めつけ、その間にがんが進行)
4. 新しい治療薬の開発  
(分子標的治療薬)  
(免疫療法—**ネオアンチゲンワクチン・CAR-T細胞療法・TCR導入T細胞療法**)

# 免疫チェックポイント抗体の有効率と遺伝子変異数



遺伝子異常の多いがんの方が免疫抗体療法の効く可能性が高い



Yarchoan, *N Engl J Med*, 2017

# ネオアンチゲン



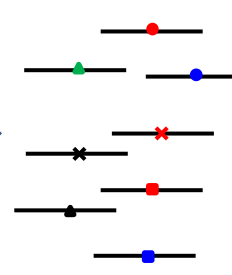
エキソーム解析

腫瘍 DNA  
正常 DNA

HLA

変異しているアミノ酸を含む  
新規免疫抗原(ネオアンチゲン)  
予測が可能

体細胞変異



遺伝子	アミノ酸	変異
ABCB5	R367M	1100G>T
AGRN	P998L	2993C>T
ATP8B3	V1129M	3385G>A
GPLD1	S387L	1160C>T
INPP5B	R58Q	173G>A
LAD1	R424W	1270C>T
LRP1B	L1903F	5709G>C
PKD2L1	V548I	1642G>A
RHOXF2B	H88Y	262C>T
RP11	S553F	1658C>T
TP53	C242Y	725G>A
.	.	.
.	.	.



ゲノム情報に基づいて、人のがん細胞におけるすべてのタンパク質の変化からネオアンチゲン=がん細胞の目印が予測できる

Mutation	変異ペプチド(nM)	正常ペプチド(nM)
PKD2L1 V548I	AYFVITYVFFI 31	AYFVITYVFFV 201
GPLD1 S387L	PYARLGWAMTL 56	PYARLGWAMTS 3,844
RP11 S553F	KFLAAAHNF 56	KFLAAAHNS 19,392
TP53 C242Y	SYMGGMNRRI 82	SCMGGMNRRI 14,551
LAD1 R424W	SWGLPCTELF 84	SRGLPCTELF 12,175
LRP1B L1903F	AFMPISGTSF 108	ALMPISGTSF 1,689

# ネオアンチゲンワクチン・ がん特異的TCR導入T細胞療法時代へ！

Nature Medicine Nov. 2019

**LETTER** *Nature*, 2017 Jul, 547:222-6  
[doi:10.1038/nature23003](https://doi.org/10.1038/nature23003)

Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer

**LETTER** *Nature*, 2017 Jul, 547:217-21  
[doi:10.1038/nature22991](https://doi.org/10.1038/nature22991)

An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma

**LETTER** *Nature*, 2019 Jan, 565:234-9  
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0792-9>

Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial

**LETTER** *Nature*, 2019 Jan, 565:240-5  
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0810-0>

Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0596-y>

nature  
medicine

## Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors

Tori N. Yamamoto<sup>1,2,3</sup>, Rigel J. Kishton<sup>1,2</sup> and Nicholas P. Restifo<sup>1,2,4\*</sup>

Stimulating an immune response against cancer through adoptive transfer of tumor-targeting lymphocytes has shown great promise in hematological malignancies, but clinical efficacy against many common solid epithelial cancers remains low. Targeting 'neoantigens'—the somatic mutations expressed only by tumor cells—might enable tumor destruction without causing undue damage to vital healthy tissues. Major challenges to targeting neoantigens with T cells include heterogeneity and variability in antigen processing and presentation of targets by tumors, and an incomplete understanding of which T cell qualities are essential for clinically effective therapies. Finally, the prospect of targeting somatic tumor mutations to promote T cell destruction of cancer must contend with the biology that not all tumor-expressed 'neoepitopes' actually generate neoantigens that can be functionally recognized and provoke an effective immune response. In this Review, we discuss the promise, progress and challenges for improving neoantigen-targeted T cell-based immunotherapies for cancer.

Cell 2020.10.15

CellPress

Article

### A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer

患者さんのがん細胞に生じた遺伝子異常によって作り出される  
がん細胞特異的なワクチンを利用した治療法が広がっている。  
遺伝子情報を利用した個別化免疫療法は、ほとんどの患者さんに適応可能

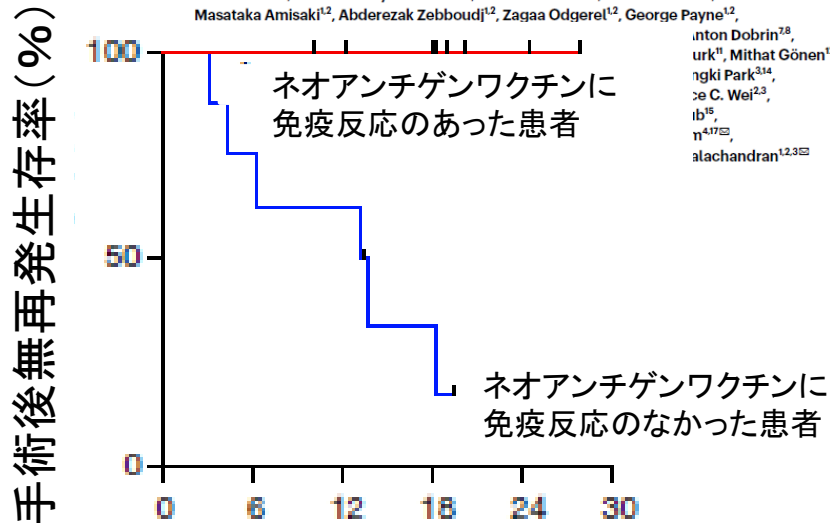
# Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>

Received: 10 January 2023

Accepted: 6 April 2023

Luis A. Rojas<sup>1,2,18</sup>, Zachary Sethna<sup>1,2,18</sup>, Kevin C. Soares<sup>2,3</sup>, Cristina Olcese<sup>2</sup>, Nan Pang<sup>2</sup>, Erin Patterson<sup>2</sup>, Jayon Lihm<sup>4</sup>, Nicholas Ceglia<sup>4</sup>, Pablo Guasp<sup>1,2</sup>, Alexander Chu<sup>4</sup>, Rebecca Yu<sup>1,2</sup>, Adrienne Kaya Chandra<sup>1,2</sup>, Theresa Waters<sup>1,2</sup>, Jennifer Ruan<sup>1,2</sup>, Masataka Amisaki<sup>1,2</sup>, Abderezak Zebboudj<sup>1,2</sup>, Zagua Odgerel<sup>1,2</sup>, George Payne<sup>1,2</sup>, Anton Dobrin<sup>7,8</sup>, Mark G. Surk<sup>11</sup>, Mithat Gönen<sup>12</sup>, Yunggi Park<sup>3,14</sup>, Joseph C. Wei<sup>2,3</sup>, Robert J. Gray<sup>15</sup>, Robert A. Anders<sup>1,17</sup>, and Anand K. Chakrabarti<sup>1,2,3</sup>✉



At risk	0	6	12	18	24	30
Responders	8	8	7	6	2	0
Non-responders	8	6	5	2	0	0

ニューヨークのメモリアル・スローン・ケタリングがんセンター  
と  
ビオンテック

すい臓がんの手術後に  
抗がん剤治療と抗体免疫療法  
+ネオアンチゲンmRNA療法

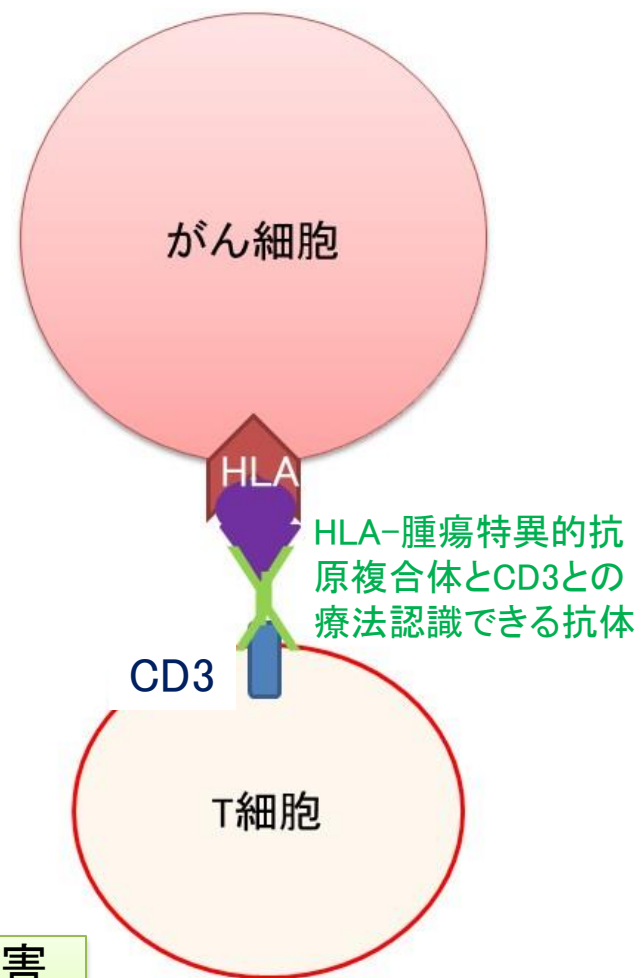
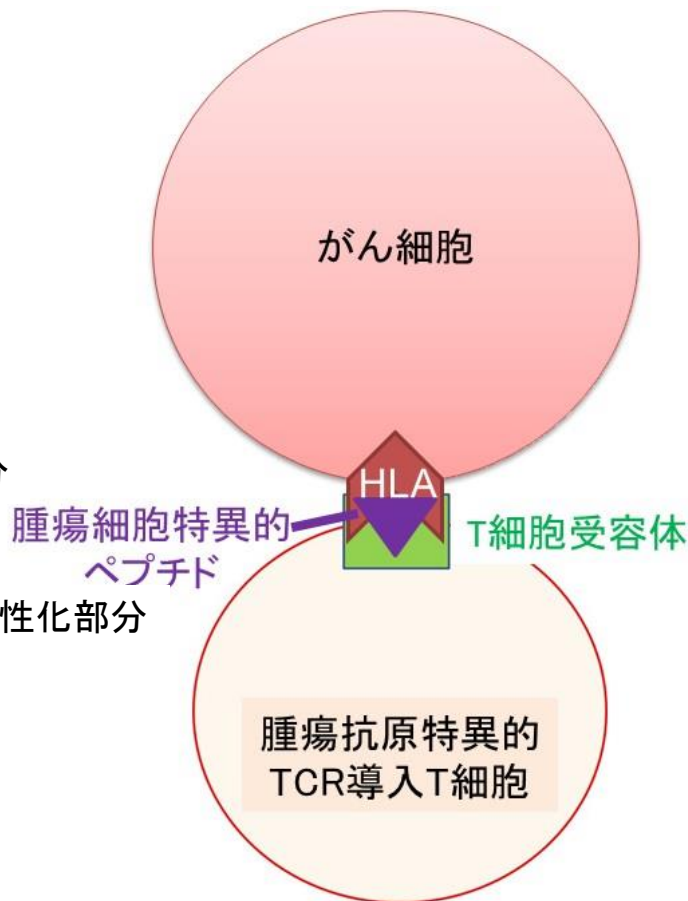
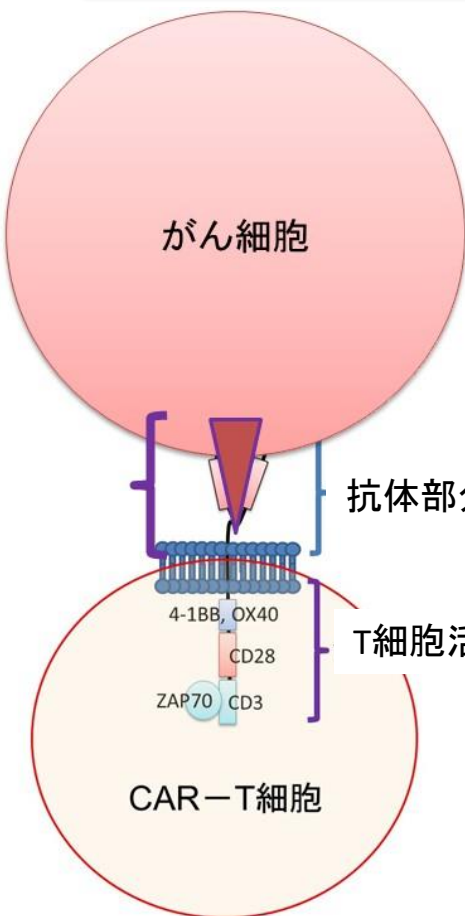
# CAR(Chimeric antigen receptor)-T細胞・TCR(T cell receptor)導入T細胞・ バイスペシフィック抗体治療

CAR-T細胞療法

腫瘍抗原特異的  
TCR導入T細胞療法

バイスペシフィック  
抗体治療

この二つは臨床的に実証されている



がん細胞とT細胞を接着させ、T細胞から分泌される細胞傷害性分子によってがん細胞を死滅させる。

# ChatGPTに日本のゲノム医療はなぜ進まないのかを聞いてみた！

YU

日本では医療費が増加を続け、保険診療の枠内で、ゲノム医療を受けるには限界がありますが、何か解決策がありますか？



日本における医療費の増加や保険診療の枠内での制約にもかかわらず、ゲノム医療をより広く利用するためのいくつかの解決策が考えられます。

1. 研究と実施の促進: ゲノム医療の研究や実施を進めることにより、コストを削減する可能性があります。研究によって新たな技術や方法が開発され、効率的かつ費用対効果の高いゲノム医療が実現する可能性があります。
2. 経済的な支援策: ゲノム医療の普及を促進するために、政府や保険制度が経済的な支援策を提供することが考えられます。例えば、特定の疾患や症状に対してゲノム医療が有効である場合に、費用の一部を補助する制度を設けることで、患者の負担を軽減することができます。
3. 予防と早期診断の重視: ゲノム医療は疾患の予防や早期診断にも活用できます。遺伝子情報を元にリスクを予測し、予防的な医療やスクリーニングを行うことで、将来的な医療費を削減することができます。このため、ゲノム医療を重視した予防医療の推進が有効な解決策となり得ます。
4. 国際的な協力と情報共有: ゲノム医療の発展においては、国際的な協力と情報共有が重要です。他の国や地域の研究成果やベストプラクティスを活用し、効率的なゲノム医療の実施方法や費用削減策を導入することができます。

これらの解決策を組み合わせることにより、ゲノム医療の普及を進めつつ、医療費の増加を抑えることが可能です。政府、医療機関、研究機関、保険制度などが連携して取り組み、持続可能



# AIホスピタルシステムのゴール

「いつでもどこでも誰でもが質の高い心温まる医療を！」

高度で先端的な医療の提供と  
医療従事者の負担軽減を両立  
させる

AIとデジタル化で  
時間と心のゆとりを取り戻し、  
人的エラーを回避して  
心温まる医療を

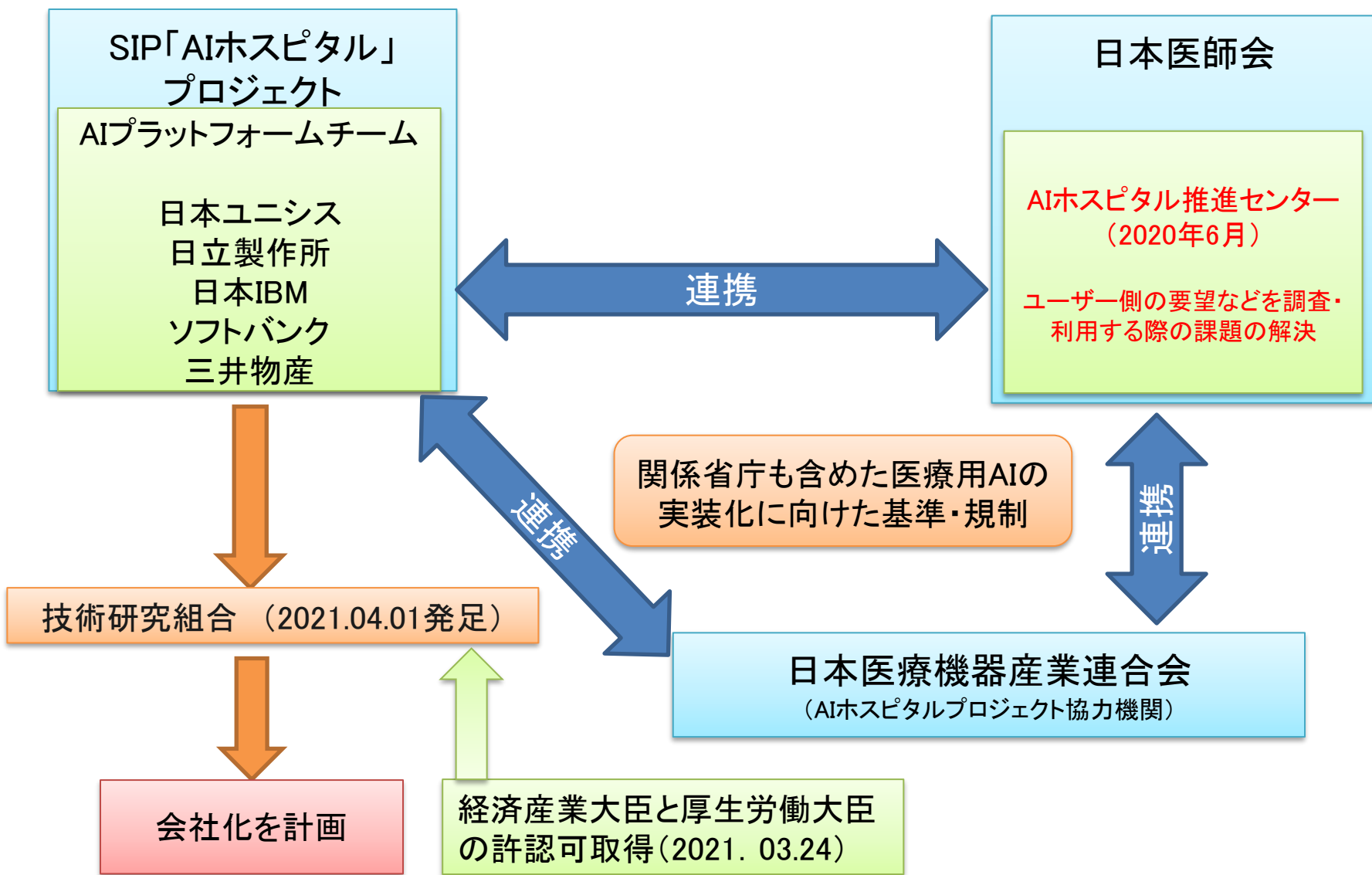
いつでもどこでも誰でもが  
質の高い医療を！

AIプラットフォーム技術研究組合  
と日本医師会との連携

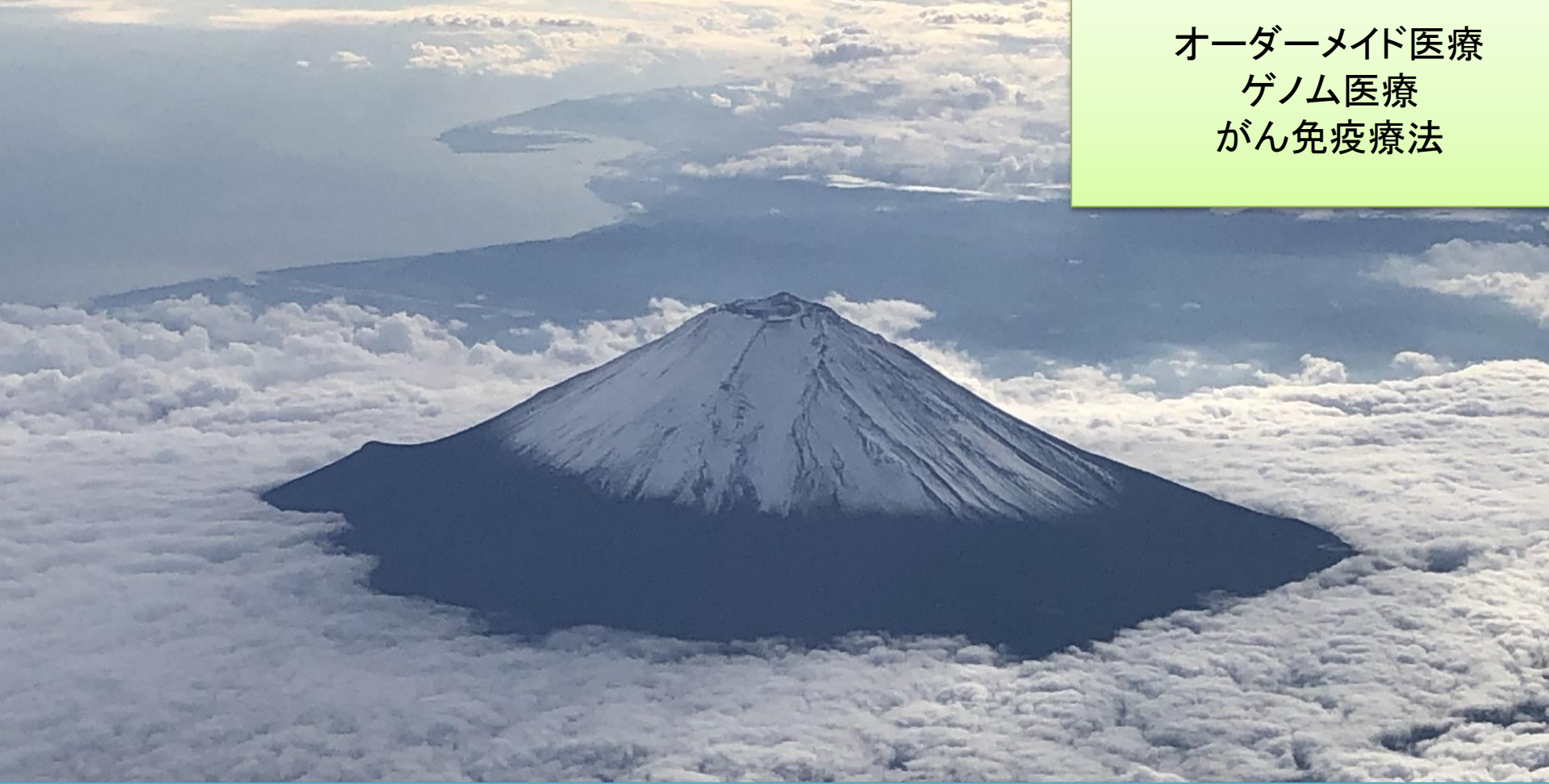
日本全体へのAI・デジタル  
普及の仕組みが構築

これからの医学教育に重要なことは  
AIにはできない部分に対する人間力を高めること

# 医療AI診断・治療 補助・支援システム (AIプラットフォーム) の構築



オーダーメイド医療  
ゲノム医療  
がん免疫療法



雲で覆われた下から見て、  
エビデンスがない(山頂が見えない)と何も始めないのではなく

科学的に山頂を予測して、国として必要な未来なら  
誰よりも早く山頂にたどり着く方策を！