

# がんクリニカルシーケンスの動向

The trend of comprehensive genomic profiling test for cancer

谷嶋 成樹\*

Shigeki Tanishima

2015年1月に米国一般教書演説にてオバマ大統領（当時）が“Precision Medicine Initiative”（がん精密医療）を発表したことで、がんクリニカルシーケンス（がんの遺伝子解析）に基づくPrecision Medicine（がん精密医療）という言葉が一般的に知られるようになった。Precision Medicineは、がんに対する新たな治療戦略として急速に開発が進展しており、米国などのがんゲノム医療先進国において優れた成果を示し始めている。本邦においても2015年4月以降がんクリニカルシーケンスが自費診療として提供され始めた。厚生省もクリニカルシーケンスを「がんゲノム医療」のかなめの検査として位置づけ、健康保険制度の中で提供できるような体制を急速に立ち上げつつある。

本稿においては、現在国内で急速に発展しつつある「がんクリニカルシーケンス」について、原理などの解説と将来の動向予測について、初めて聞く方にもわかりやすく解説する。

"Precision Medicine" has become a popular vocabulary as a novel approach for cancer therapies by the "Precision Medicine Initiative" in President Obama's State of the Union Address in January 2015. Precision Medicine is based on the comprehensive cancer genomic profiling test and has achieved excellent outcomes as a new treatment strategy for some cancers. In Japan, the cancer genomic profiling test starts since April 2015. The Ministry of Health, Labor and Welfare is rapidly setting up the system of clinical sequences with the future health insurance system.

In this paper, we explain the principle of cancer genomic profiling test and the prediction of future trends.

## 1. まえがき

このところ、がん関連の学会や講演会で「がんゲノム医療」という言葉を必ず聞くようになった。特に2017年に入ってから、一般紙やインターネットニュースでも「がんゲノム医療」や「がんクリニカルシーケンス」に関するニュースが頻繁に報じられている。それらのニュースにおいて、「がん医療が劇的に変わる」、「米国ではすでに広く実施されているがんゲノム解析」、「遺伝子をもとに薬を選ぶことで副作用が少なく効果的な治療が期待できる」などと表現されている「がんゲノム医療」とはどのようなものであろうか、また、当社のようなソフトウェア開発企業が如何にかかわっているのか、「がんゲノム医療」について初めて聞く方にもわかりやすく解説していきたい。

## 2. 国内で立ち上がったがんゲノム医療

2015年4月より京都大学医学部附属病院にて「がんク

リニカルシーケンス検査」が開始された。翌年の2016年4月は北海道大学病院でも「がん遺伝子診断外来」が開設され、がんクリニカルシーケンスが開始された。同2016年中には岡山大学病院、順天堂大学病院、北海道帯広市の北斗病院などにも相次いで「がんクリニカルシーケンス」を実施する部門が開設された。これらの「がんクリニカルシーケンス」は「がん遺伝子パネル」と呼ばれる、がんの発症に強く関連した数百種類の遺伝子群について、がん組織に生じた遺伝子変異を解析する検査であり一般的には「パネル検査」と呼ばれているものである。いずれの「パネル検査」も医療保険の対象にならない自費診療として実施されている。

このような先端的な医療機関の動きに同調して、厚生労働省においても「がんゲノム医療」を保険診療に取り入れるための「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」などの委員会や検討会が立ちあがった。がんクリニカルシーケンスにかかわる動きが急速に立ち上がった2016年は、日本のがんゲノム医療元年といえる。

### 3. 当社とがんゲノム医療の関わり

当社関西事業部バイオメディカルインフォマティクス開発室では、2016年4月より開始された北海道大学病院がん遺伝子診断外来で実施されるCLHURC検査においてゲノムデータ解析を担当している。CLHURC検査以前に実施されていた検査では、ゲノムのシーケンシング(がん組織から得た細胞のゲノムDNA配列を読み取り“ACGT”として知られる配列データを得るプロセス)とデータ解析を米国にて実施していた。しかし、CLHURC検査においては、ゲノムシーケンスまでの工程は北海道大学病院内のラボで実施し、データ解析は当社が自社開発したソフトウェアにて実施することから、CLHURC検査は「初の国内完結型がんクリニカルシーケンス検査」として注目されている。

さらに2017年7月からは、ゲノムシーケンスまでのいわゆる「ウェット工程」を国内の検査会社と研究所に当社を通して外注化する形で検査に必要なすべての解析をパッケージ化し、検査を利用する病院側はラボを持たなくてもがんゲノム検査を実施できるサービス体制を構築した。それらは現在、北海道がんセンター、慶應義塾大学病院および岐阜県の本沢記念病院において「PleSSision検査」として実施されている(図1参照)。2017年11月時点でCLHURC検査とPleSSision検査を合わ

せて250以上の症例実績があり、これは国内で実臨床として提供されている「パネル検査」としては最も実績が多いものである(当社調べ)。

### 4. がんクリニカルシーケンス検査とはどのようなものか

両親や親戚に「がん」に罹患された方が複数人おり「わが家はがん家系である」とか、「父親が胃がんに罹ったので自分にも遺伝しているのではないかと心配である」などの話をよく聞く。そして、生まれながら両親より継承した遺伝子を解析することにより、がんの原因を探ることが「がんクリニカルシーケンス検査」とであると誤解されることがある。

しかしながら、現在の医学では「がん」の発症は主に生後に発生した遺伝子変異の蓄積(これらの遺伝子変異は「体細胞系列遺伝子変異:Somatic Mutation」と呼ばれている)によって生じるという考え方が主流である。これは「多段階発がん説」(図2参照)と呼ばれるモデルであり、そのモデルに従って、手術検体や生検で得られた「がん細胞」の後天的な遺伝子配列変異を調べることが「がんクリニカルシーケンス検査」である。その点が、巷で安価に受けられるDTC遺伝子検査(ダイレクト・トゥー・カスタマーの略、インターネット企業などが医療機関を介さず直接顧客の遺伝子解析を行うサービスのこと)と大きく異なる部分である。DTC遺伝子検

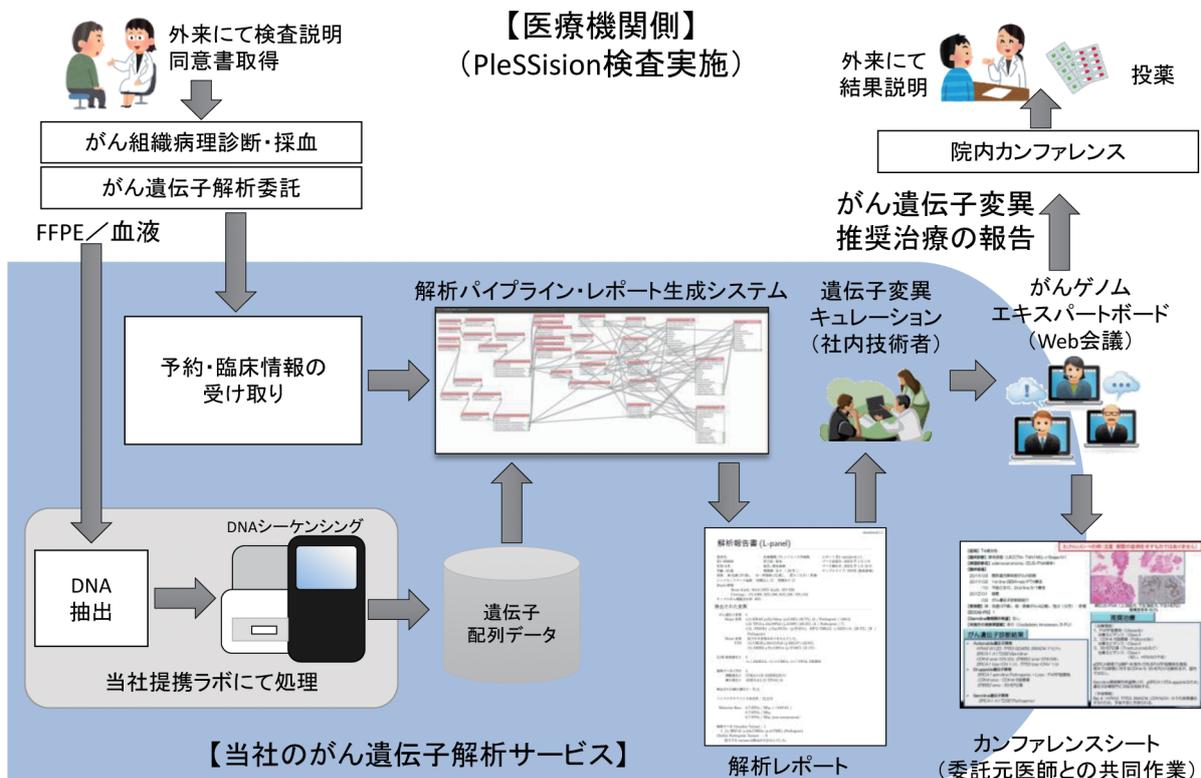


図1 当社のがん遺伝子解析サービスの概要

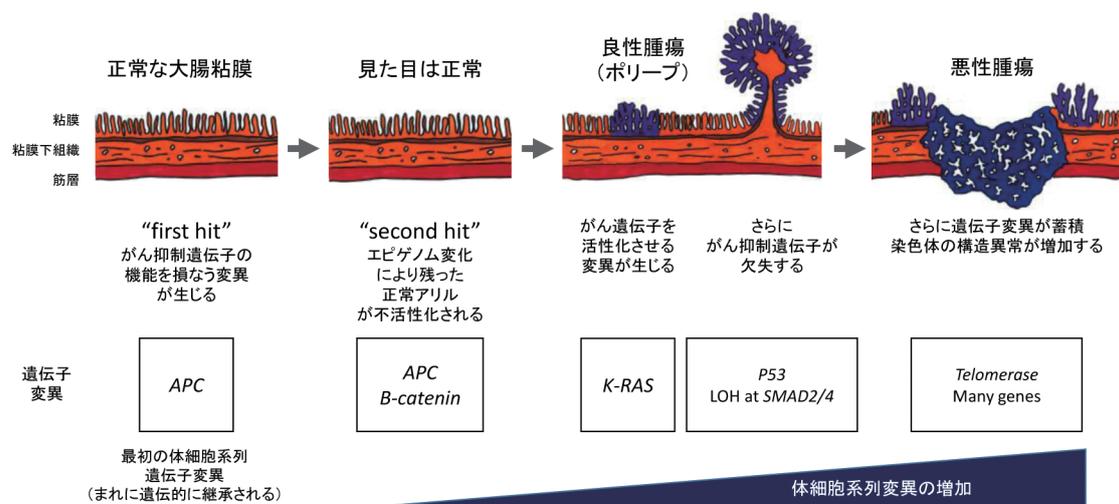


図2 多段階発がん説の例(大腸癌の発症メカニズムの例)

査では、口内粘膜などから抽出したDNAより生まれながらの遺伝子配列(生殖細胞系列 Germline という)の点変異を検出することで、体質や遺伝性疾患に関する情報を得ることができるといわれているが、がん組織にはなんらアクセスしていないため、がんの治療に結び付ける情報を得ることは非常に難しい。

じつは、保険診療にて実施される「標準治療」においても既に「多段階発がん説」に基づいたがん遺伝子検査が取り入れられている。例えば、肺がんの治療においてEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) と呼ばれる細胞増殖に強く関連する遺伝子の変異を調べて、陽性であればEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(イレッサ、タルセバなどとして知られる分子標的薬)を処方するという治療が行われる。これは、肺がんでは典型的ながん遺伝子であるEGFR遺伝子の変異陽性者に対しては、その働きをブロックするEGFR阻害剤が非常によく効くことが判明しているために行われる検査である。がん遺伝子の研究はヒトゲノムの解明以降に加速度的に進展したため、EGFR以外の遺伝子に関しても相当多くのことが判明しており、解明したがん遺伝子に対応した多くの阻害薬がすでに承認され治療に用いられている。そして、それらのがん遺伝子の変異を一気に調べて、がん種にかかわらず最適な阻害薬を選択するのが「がんクリニカルシーケンス検査」である。

では、既に公的な医療保険で賄われる標準治療で色々な阻害薬(分子標的薬)を処方するための遺伝子検査(一般的に、コンパニオン検査と言われている検査)が行われているのに、なぜわざわざお金のかかる自費診療で「がんクリニカルシーケンス」を実施するのだろうか。その疑問を解消するためには、「がん」の性質とこれまで蓄積されてきた最新医療の集大成である「標準治

療」について少し理解を深めねばならない。

一般的に、「がん」は最初に「がん化」した臓器(「原発臓器」という)によって、がんの性質、つまり進行速度や治療後の経過(「予後」と呼ばれるもの)などが決まるといわれている。よって、当初は手術や対症療法が主体であった「がん」の治療法は原発臓器ごとにそれぞれ進歩してきた。もちろん、遺伝子を直接阻害する分子標的薬以前に化学療法の主体であった「殺細胞性」の抗がん剤の処方では、共通的な薬剤が用いられていたが、手術の前後に用いられる補助的な治療法として位置づけられていた。

ところが、「多段階発がん説」に基づき、がんゲノム研究が進歩するにつれて、がんの発症メカニズムは臓器ではなく、遺伝子が深く関与していることが解明されてきた。原発臓器が同じならば、同じようにふるまい、よく似た経過を辿る「がん」であっても、その発症にかかわる遺伝子がまったく異なっている場合があるということである。逆に言えば、原発巣がまったく異なる「がん」であっても、同じ遺伝子変異によって発がんすることがある、ということである。確かに、原発臓器ごとに変異が発生しやすい遺伝子の傾向はある。そのため、従来のアプローチである原発臓器ごとの治療法の開発では、その臓器の「がん」に頻度の高い遺伝子変異に対応した分子標的薬が開発されてきた。例えば、先の例で述べたEGFR遺伝子は肺がんの約4割にみられる変異であるが、脳腫瘍にもよく発生することが知られている。逆に、乳がんの約3割にみられるERBB2遺伝子の変異や増幅は、我々の解析による経験では、肺がんでも5%以上の割合でみられる。よって、これらのERBB2陽性肺がんに対しては、乳がんの治療法に開発されたERBB2遺伝子の阻害薬(一般的にはHER2阻害薬と呼ばれるハ

ーセプチンなど) が効く可能性が有るということを示唆しており、実際の治療においてもHER2阻害薬による治療が非常に奏功したという例があったと聞いている。

総じていえば、遺伝子を標的にする分子標的薬はがん種にかかわらず発症原因になっている遺伝子とマッチすれば奏功するはずである(図3参照)。しかしながら、現在は原発臓器ごとに戦略を練られた標準治療によって「がん種」と「分子標的薬」の組み合わせが決められており、そのままでは、同じ遺伝子変異を持つ他の原発性がんにも処方することは難しい。そこで、100個以上のがん遺伝子変異を解析して、他のがん種用開発された分子標的薬との適合性を一気に解析するのが「がんクリニカルシーケンス」の目的である。

がんクリニカルシーケンスの解析現場においては、「次世代シーケンス手法」と呼ばれるゲノム配列解析手法が用いられている。「次世代シーケンス手法」の原理などについては様々な解説本が出版されているためここでは詳しく解説しないが、「がんクリニカルシーケンス」に用いられている次世代シーケンサは、一度の解析で7.5ギガ塩基対程度の解析能力をもつ比較的小型の装置である。一回の解析で1テラ塩基対以上の解析能力をもつより大型の装置も存在し、解析単価については大型の装置の方が安くなる傾向があるが、これら大型の解析装置は部分的に稼働できないという大きな欠点があるため、多くの解析検体が揃うまで解析を実施できず、検体を得てから主治医に結果を返却する迄のターンアラウンドタイムが非常に長くなるという問題が生じる。医療現場においては、一刻も早く結果を出さなければならないため、大型のゲノムシーケンサの利用は現実的ではない。

## 5. 「遺伝性腫瘍」について

多段階発がん説により、がんは後天的な遺伝子変異により発症すると述べたが、まれに遺伝する「がん」もある。遺伝子の変異は、紫外線、喫煙や化学物質への暴露など外的要因や、精神的ストレスなどの内的要因や偶然生じる遺伝子の複製エラーによって生じるといわれている。そして、リスクの高いがん遺伝子にあらかじめ遺伝的な変異を持つ方がまれに存在する、その方の子孫が遺伝性がんの患者になる可能性が高い。

一般的に遺伝性腫瘍の遺伝子を持つ方は全人口の1パーセント以下といわれている。そして、がんを発症された患者さんにおいて「遺伝性腫瘍」を疑われる割合は我々の解析の経験では約1割であった。

「PleSSision検査」においては、手術検体や生検によって得られた「がん組織のDNA配列」と血液から得られた「GermlineのDNA配列」を比較することによって、がん細胞に生じた後天的な変異である「Somatic Mutation」を正確に検出するという方式を採用している。その時、副次的に「遺伝性腫瘍」の根拠となる「がん遺伝子のGermline変異」を希望された患者さんには病院の遺伝カウンセラを通じて結果をお知らせすることになっている。

これまで、遺伝性腫瘍の遺伝子変異を持つという、非常にマイナスのイメージが大きかったが、PARP阻害剤と呼ばれる新しい医薬品の登場により「遺伝性腫瘍の遺伝子変異」のイメージが変わりつつある。というのも、PARP阻害剤は、遺伝性乳がんの原因遺伝子として知られるBRCA1/2遺伝子にGermline変異を持つ人に効くといわれているからである。これまで、前述したHER2陽性でもホルモン陽性でもないトリプルネガティブ乳がんには有効な分子標的薬はなかったが、新しく開発されたPARP阻害薬はBRCA1/2遺伝子変異陽性のがんによく奏功するといわれている。特に、遺伝性のBRCA1/2遺伝子変異を有する場合には、有効性が高まるという治験結果が報告されており、「遺伝性腫瘍」だからこそ治療法があるという、これまで考えられなかったプラスイメージが生じつつある。

## 6. がんゲノム医療におけるソフトウェアエンジニアの役割

ここまでの解説で、「がんの遺伝子変異」と述べてきたが、実は、「がんクリニカルシーケンス」で治療に結び付ける「がんの遺伝子変異」を選別することは非常に難しい作業である。がん組織は、専門用語でHeterogeneityと呼ばれる複雑性を有している。一見均一ながん細胞組織に見えてもその中には何種類もの細胞

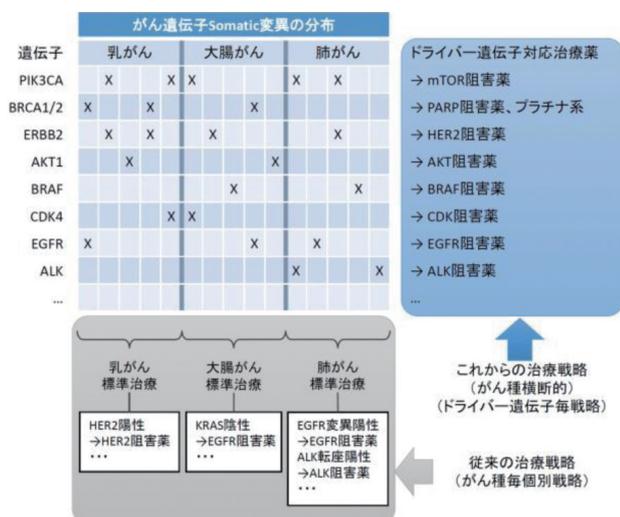


図3 ドライバー遺伝子変異に基づくがん種横断的治療戦略

株の塊（クローン）が存在しているといわれている。多段階発がん説に基づくと、それらのクローンは親となるクローンの遺伝子変異を継承してさらにがん発症や悪性化につながる遺伝子変異が生じたものである（Clonal Evolutionと呼ばれる）。一説によると、1つのがん組織には100以上のがんクローンが含まれているといわれている。

がんゲノム医療において、分子標的薬を選択するための遺伝子変異を選別するためには、これら「がんクローンの複雑性の性質」を理解した上で、無用な遺伝子変異を的確にふるい落とす必要がある。一般的に、「パネル検査」においては、500~1000個程度の遺伝性変異や多型が検出される。この中で治療のターゲットになる遺伝子変異はわずか数個である。これらの選別のためには、分子生物学的にDNA配列を評価する「バイオインフォマティクス」という技術を用いたソフトウェアにより、クローンの選別、その中に含まれるDNA変異の機能による選別を行わねばならない。また、選別した遺伝子変異に対してはさらにデータベースや文献を参照して、治療法である分子標的薬の選択の根拠となる情報を検索しなければならない。

我々ソフトウェアエンジニアは、これらのルーチン作業を一連の解析ソフトウェアの連動によって自動処理する仕組みを作り上げている。これを「解析パイプライン」と呼んでいる。解析パイプラインは、様々な評価ツールやデータベースの検索を自動化したものであるが、残念ながら治療標的となる遺伝子変異の完全なる絞り込みまで実現することは非常に困難である。そこで、解析パイプラインでは、変異の評価に必要な情報を付加し、表示方法を工夫して、変異の絞り込みを容易にするようなレポート（図4）の生成を自動化することが一般的である。

解析パイプラインが生成したがんゲノム解析レポートを参照して、がんクローンを選別し、さらにその中の治療ターゲットになる遺伝子変異を抽出する作業工程は「キュレーション」と呼ばれている。これまでキュレーション作業は、がんゲノム研究者の仕事であったが、2016年以降自費診療で実施されている「がんクリニカルシーケンス」においては、職業的に訓練されたソフトウェアエンジニア（バイオインフォマティシャンと呼ばれる）の仕事になった。バイオインフォマティシャンは、解析パイプラインやその中で使われる解析ツールの開発と、そこから出てきた実際の解析データの解釈の両方を担うことになった。

このようなバイオインフォマティシャンは、これまでソフトウェア業界に存在しなかった新しい存在である。自らがソフトウェアのエンドユーザとして解析業務を運

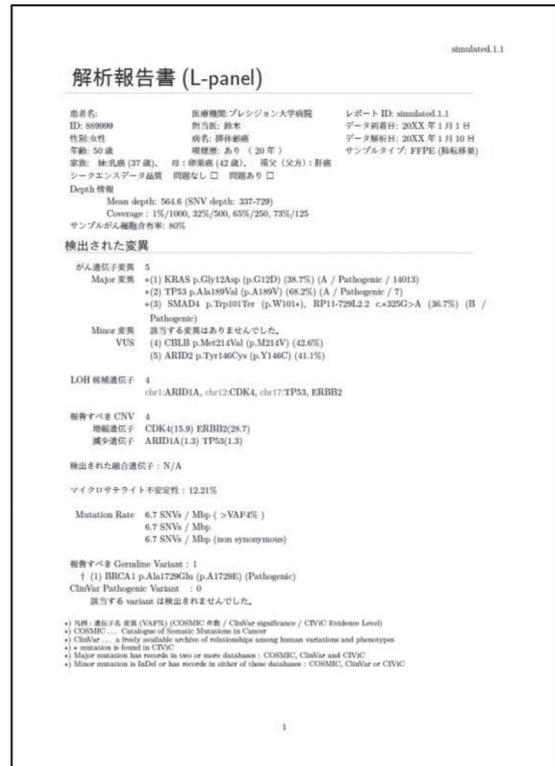


図4 レポート(解析報告書)の例

用し、ゲノム解析を依頼した病理医やがん薬物療法専門医と連携しながら、遺伝子解析の結果をまとめるという、ソフトウェアと医療現場を結び付ける重要な役割を担っている。

## 7. 今後のがんゲノム医療の動向

最後に、がんクリニカルシーケンスは今後どのように発展していくのか、論じてみたい。

### (1) 遺伝子パネルの拡大

ゲノム解読のコストは急速に低下している。よって、今後は遺伝子パネルに含まれる遺伝子数の拡大が予測される。現在は、一度に100~200遺伝子程度の解析が可能なパネルが主流であるが、約600種類程度あるといわれている「がん関連遺伝子」をすべて網羅するようなパネルや、がん関連以外のすべての遺伝子を含めたエクソーム解析、さらに、遺伝子以外の構造も含めた全ゲノム解析に進んでいくことは確実であろう。エクソーム解析や全ゲノム解析を可能にするゲノム解析パイプラインやキュレーションの仕組みはすでに完成しており、バイオインフォマティクス面での準備はできているので、ゲノムシーケンシングのコストダウンを待つばかりである。

遺伝子数の拡大と並行して、エピゲノム解析と呼ばれる遺伝子発現制御解析（そのがん遺伝子が不活性化されているかどうか、ゲノム上の修飾分子の解読によって知

る方法)の実用化も予測されている。これによって、DNA配列の変異以外に影響を及ぼすエピゲノム状態(DNAメチル化など)が即座に分かり、解析精度が向上することが期待されている。

## (2) リキッドバイオプシー

現在は、手術や生検などによってがん組織に直接アクセスしてその切片から解析対象のDNAを得ている。ところが、リキッドバイオプシーと呼ばれる新しい手法は、血液や尿に含まれる「がん由来のDNA」を捕らえることでがん遺伝子変異を知ろうというアプローチである。がんに罹患すると、血液中の遊離DNA(cfDNA: cell free DNAと呼ばれる)が増加することが知られている。これらのDNAはがん組織で壊れたがん細胞から生じたDNAが分解されながら血管中を浮遊しているものである。がんの早期発見や手術後の再発の検査に用いられると考えられている。血液や尿を採取するだけで検査ができるという低侵襲性から、将来の検査の主流として期待される手法である。

バイオインフォマティクス面では、微量のDNA変異を検出するためにDNA抽出などの実験系と連携した検出アルゴリズムのチューニングが必要である。

## (3) レポート解釈の自動化

前述の2項については、いずれも実験系(ウェット系と呼ぶ)が主体の発展であり、基本的な技術についてはすでに基礎研究分野にて確立しているものであり、主なボトルネックはコスト面である。

しかし、ここで述べる「レポート解釈の自動化」については、いわゆる「人工知能」の適用も含めたイノベーションが待たれる分野である。

最初に自動化が期待される領域は、現在バイオインフォマティクスが実施している「キュレーション」の領域である。ここに関しては、がん細胞から検出されたゲノム変異を評価するための知識ベースを事前に構築しておくかねばならない。知識ベースを人手で構築するためには膨大な工数が掛るため、自然言語処理技術の活用により関連する学術論文から「がん遺伝子変異」による遺伝子機能の変化に関する情報を自動的に抽出してデータベース化することが期待されている。また、がん細胞で何らかの機能を発揮していると疑われるが、過去に報告されていない機能未知の遺伝子変異が多数発見されており(VUS: Variant of Uncertain Significanceと呼ばれる)、これらについては、分子動力学的なシミュレーションによって、その変異による遺伝子機能の変化を推定するソフトウェアの開発が待たれている。

さらに、本質的に最も重要であるが実現が難しい自動化部分は、キュレーションの後に行われている、バイオ

インフォマティクスと病理医やがん薬物療法専門医とのディスカッションの工程(我々はCGB: Cancer Genomic Boardと称している)である。病理医やがん薬物療法専門医が推奨される治療方法を決めるうえで、キュレーション結果に対して様々な質疑応答が発生するが、現在はそれらに対しては生身のバイオインフォマティクスが対応している。がんゲノム医療にて必要とされるスキルを有するバイオインフォマティクスの育成には非常に時間が掛るため、バイオインフォマティクスに代る人工知能の開発が望まれている。さらに、病理医やがん薬物療法専門医の役割についても、人工知能により可能な限り自動化し、得られた結果に対して病理医やがん薬物療法専門医がサインアウトすることで、クリニカルシーケンスが完結する形にまで進歩することが期待されている。

## 8. むすび

がんクリニカルシーケンスの実用化により、がんドライバー変異に基づき治療薬を選択する戦略になったことで、より多くの治療薬(分子標的薬)を見出すことが可能になった。これは特に、これまで分子標的薬の処方難しかった原発不明癌や睥がんなどの難治性がんにおいて、ドライバー遺伝子変異に基づき他癌種むけに開発された既存の分子標的薬による治療の可能性が一気に広がることになった。また、がんのステージが進み標準治療では分子標的薬が処方できなくなっている患者にとっても、他癌種の分子標的薬の適応症拡大により効果的な治療を継続できる道が開けた。

このように、がんクリニカルシーケンスに対する期待は大きいですが、現時点では実際に治療を実施した症例は検査全体の1割程度にとどまっている。これは、現行の医療制度では治療薬が医療保険でカバーできない適応外使用になる場合が多く、費用の面や医療機関の体制の面で実際に治療を施行できる機会に限られるためと考えている。より多くの方の治療に結び付けるために、今後はクリニカルシーケンスの結果に基づく治験などの臨床研究を推進し、効果が科学的に立証されることで医療保険制度の中でクリニカルシーケンスによるゲノム医療が実現することが期待されている。

最後に、本文をまとめるにあたり、貴重なデータやアドバイスを頂いた、慶應義塾大学医学部 腫瘍センターゲノム医療ユニット ユニット長 西原広史先生、松岡亮介先生、柳田絵美衣先生、北海道大学病院 がん遺伝子診断部 林秀幸先生、メディカルコンシェルジュ 佐藤千佳子様、北斗病院 腫瘍医学研究所 赤羽俊章先生には深くお礼を申し上げます。

## 参考文献

- (1) 林 秀幸 ほか：がん遺伝子診断外来—院内完結型網羅的がん遺伝子検査（CLHURC 検査）を用いたクリニカルシーケンスの臨床応用—, 最新医学, 72, No.3, 381~387 (2017)
- (2) 西原 広史：がんと正しく戦うための遺伝子検査と精密医療, 羊土社 (2017)
- (3) NHKスペシャル取材班：がん治療革命の衝撃, NHK出版 (2017)
- (4) 毛利 涼, 岡村 容伸, 野原 祥夫, 谷嶋 成樹：がんゲノムデータ解析：臨床現場への実装, MSS技報, 27 (2017)  
[http://www.mss.co.jp/technology/report/pdf/27\\_04.pdf](http://www.mss.co.jp/technology/report/pdf/27_04.pdf)

## 執筆者紹介

### 谷嶋 成樹

1989年入社。関西事業部へ配属後、防衛のハードウェアおよびソフトウェア開発、気象レーダ、電力系統制御システムのソフトウェア開発に従事後、1999年よりバイオインフォマティクス・ゲノム解析のシステム開発、アルゴリズム研究業務に転向。2014年世界初のiPS細胞を用いた臨床研究「加齢黄斑変性に対する自己iPS細胞由来網膜色素上皮シート移植」の共同研究グループに参画し、全ゲノムデータ解析を実施した。2015年より関西事業部バイオメディカルインフォマティクス開発室 副室長。