

## ゲノム医療実現に向けて、人材育成に関する意見書

日本癌治療学会理事長 北川 雄光

## 意見書報告内容

1. がんゲノム医療の特殊性について
2. がんゲノム医療に必要な人材
3. 医師のキャリアパス
4. Non-MD のキャリアパス

## 1. がんゲノム医療の特殊性について

ゲノム医療の実現に向けて、医療人材の育成を考える上で、「がんゲノム」と「遺伝学的疾患」は別個に考える必要がある。以下、まずその理由について、がん治療の現場の意見を述べる。

「がんゲノム医療」における特徴は、以下の点に集約される。

- 1) 時間的制約と対象患者数
- 2) 検体採取の制約
- 3) Heterogeneity に起因する解析系の特殊性
- 4) 治療修飾等によるゲノム異常の時系列変化と空間的多様性
- 5) 体細胞系列変異と生殖細胞系列変異の混在
- 6) 遺伝子プロファイルに基づいて個別化治療の提案

以下、それぞれの詳細について述べる。

## 1) 時間的制約と対象患者数

「がんゲノム医療」においては、発病後に治療法の最適化を目的とした遺伝子パネル検査が主体となり、その場合、担癌患者の多くは標準治療が奏功せず、余命が限られる中での検査の実施となる。従って、解析及び治療開始までに許される時間は短く、迅速かつ挑戦的な検査が求められる。理想的な検査時間は最大でも 3 週間程度であり、また潜在的な検査のニーズは年間 10 万人に上る（新規癌患者発生数 100 万人中、10%が対象とした場合）。さらに生殖細胞系列変異が治療薬選定の条件となる PARP 阻害剤が卵巣がん、乳癌で承認された場合には、これらの患者全員が検査対象となる可能性があり、その場合にはさらに 5 万人以上が上乘せとなる可能性がある。従って、年間 10 万件以上の検査を 3 週間で実施出来る検査体制を構築する必要がある。次世代シーケンサーの機械のキャパシティを考えると、現在、さきがけ承認制度に上程されている NCC オンコパネルを考えた場合、次世代シーケンサー1回のランにて MiSeq レベルでは 2 検体、NextSeq では 20 検体、HiSeq では 50 検体の解析が可能だと考えられ、仮に HiSeq を用いたとしても 10 万人の解析を行うためには、日本全国で 40 台の HiSeq が日

常臨床検査機器として稼働していなければならない。医療人材の適正配置を考えた場合、「がんゲノム医療」においては、こうした実情に沿う人材の育成・配置を考える必要がある。

## 2) 検体採取の制約

一般的に生殖細胞系列変異に起因する遺伝性疾患の遺伝子検査は末梢血白血球を用いて実施されるが、体細胞系列変異の検出が主体となる「がんゲノム医療」で検査に用いられる検体は、主に「病理組織」である。がんゲノム研究で用いられる病理組織は、条件にマッチした検体のみを用いることが出来る一方で、がんゲノム医療として実施する際には、例えば膵臓癌や肺癌の手術不能症例では、EUS-FNA や TBLB などの微小検体しか採取できない場合、スキルス胃癌のように、生検組織内の腫瘍細胞含有率が極端に低い場合など、ゲノム解析に用いられる病理組織のアクセシビリティが限定されるケースが少なくない。また、これらの病理検体は、大部分が病理診断に用いられた残余検体であるため、ホルマリン固定パラフィン包埋組織 (FFPE) を用いることになる。そのような条件下でも検査を実施するためには、

- ・ ゲノム解析に用いられる病理検体を適切に採取する臨床医のスキル
- ・ 得られた検体を速やかにゲノム解析に適した処理が出来る臨床検査技師
- ・ ゲノム解析用病理検体における腫瘍細胞含有率や腫瘍の性状を適切に判断できる病理医
- ・ 微小な検体から必要十分量の核酸を抽出し、解析を行う技術を持つ臨床検査技師
- ・ ホルマリンによるダメージを受けた核酸品質のゲノム検査適性を正確に判断する基準

これらの技術を持つ医療人材を育成し、各ゲノム医療診療拠点病院に配置しなければならない。尚、非がん領域の遺伝性疾患に対するゲノム検査においては、このような検体採取に関わる特殊な状況はほとんどの場合で発生せず、現在すでに一部の衛生検査所にて実施されているゲノム検査体制にて対応が可能である。

## 3) Heterogeneity に起因する解析系の特殊性

既に2) で記述したように、体細胞系列変異の検出が主体となる「がんゲノム医療」で検査に用いられる検体は、主に「病理組織」であり、「がん組織」内に正常細胞である白血球や間質細胞が少なからず混在する。次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査において、この正常細胞と腫瘍細胞が混在するヘテロな状態の組織から正確に腫瘍由来の体細胞変異を検出し、しかも、背景に存在する生殖細胞系列変異を的確に判断するためには、以下の要素が必要である。

- ・ ホルマリン固定により非特異的塩基置換が起こっている核酸を用いて、さらに腫瘍由来のリードが少ない条件下でノイズを除去し、腫瘍が持つ遺伝子変異を正確に判断するために、Deep Sequence を実施する必要がある (平均 Depth 500 以上が望ましい)。
- ・ 腫瘍組織内の Heterogeneity や Minor population とノイズを区別する、及び、腫瘍に発生するゲノム不安定性に起因する Homologous recombination deficiency を正確に判断するために、病理学的に腫瘍細胞含有率の正確な判断と、必要に応じたトリミング処理の実施を判断するゲノム病理学的スキルを持つ病理医の存在
- ・ 用いられる個々の病理検体のばらつきを、その症例毎に判断して解析データを解釈できる、バイオメディカルインフォマティクス技術者の育成

4) 治療修飾等によるゲノム異常の時系列変化と空間的多様性

がんは、発生から浸潤、転移の過程、さらに化学療法が行われた後に付加的に起こるゲノムレベルの変化が報告されており、ゲノム検査における検体採取の時期によって、その解析結果が異なることが知られている。抗 EGFR 薬に対する耐性機序として EGFR T790M の発現が認められ、これに対するコンパニオン診断としての Cobas に代表されるように、特に、治療による修飾を見出すために、治療経過中の付加的なゲノム解析が必要である。また、原発巣と転移巣における遺伝子プロファイルの差異についても、基本となるドライバー変異は保存されるものの、治療標的となり得る付加的な遺伝子異常については、転移部位によって異なる可能性が研究的に多数報告されており、一人の患者から複数個所の検体を採取してゲノム解析を実施するニーズが出てくる可能性がある。しかし、非がんの遺伝性疾患においては、その病的遺伝子変異がゲノムライフログの中で変化することはなく、1回の検査で完結できる。従って、将来的にプレジジョンメディシンが進化していくと、がんゲノム解析の頻度はさらに増加するため、現在想定されている検査実施数を需要が大幅に上回る恐れがある。

5) 体細胞系列変異と生殖細胞系列変異の混在

がんにおいては、一定頻度で生殖細胞系列変異が関与していることが知られており、北海道がんセンターにて実施している PleSSision 検査では、約 7%の患者で家族性腫瘍症候群が同定されている。また、それ以上に、これまで報告がないが、日本人 SNP に該当しない生殖細胞系列変異 (VUS) が 40%程度で検出されており、これらの二次的所見を正確に判定する必要がある。これは、体細胞系列変異を正確に判断する上でも重要な要素であり、そのためには腫瘍組織のシーケンスだけではなく、白血球由来の検体による生殖細胞系列変異の解析結果との対比を行うことが望ましい。また、得られた生殖細胞系列変異を判断し、患者や主治医にその後の診療体制についての的確な報告が出来るシステムを構築しなければ、医療現場の大混乱を招く恐れがある。特に、BRCA1/2 の生殖細胞系列変異の存在が適用条件となる PARP 阻害剤が承認されたのちは、年間に 4-5 万人の遺伝子パネル検査を実施する可能性があるため、その検査体制を整備する必要がある。そのために必要となるシステムや人材は、

- ・ 日本人 SNP 情報を組み込んだ、日本人のためのゲノム解析パイプラインの構築 (海外受託検査の場合には、日本人 SNP 情報が反映されず、病的変異として誤検出される可能性がある)
- ・ 腫瘍の Heterogeneity と生殖細胞系列変異のモザイクパターンの混在など、複雑な状況を判断できるバイオメディカルインフォマティクス技術者の育成
- ・ 既知のデータベースを駆使して、患者に伝えるべき生殖細胞系列変異を判断することが出来る臨床遺伝専門医の技術向上
- ・ 二次的所見として同定される家族性腫瘍症候群に加えて、偶発的所見として発見される循環器系疾患、代謝性疾患に関する遺伝性疾患を的確判断し、患者対応をするためのデータベース構築と臨床遺伝専門医、遺伝カウンセリング体制の整備。ただし、これらの偶発的所見に関しては、用いられるがん遺伝子パネル検査では、対象となる遺伝子が限られてい

るため、その発生頻度はかなり低いと考えられる。しかし、将来的にこうした遺伝子パネル検査が全エクソン解析、全ゲノム解析に発展した場合に備えて体制構築をしていく必要がある。

#### 6) 遺伝子プロファイルに基づいて個別化治療の提案

がんプレジジョンメディシンの本質は、ゲノム診断を元に個別の治療提案を行うことであり、その出口戦略を考えて実践する薬物療法体制が必要である。しかし、ゲノム解析で提示される **Druggable** 遺伝子変異が複数存在する場合、その **Evidence level**、他の遺伝子異常との相関、薬剤入手のアクセシビリティ、薬剤の副作用と患者の状態による投薬可否の判断、医療経済性などを、データベース、シグナル伝達経路における分子相関関係及び臨床情報から適切に判断して、最終的な推奨治療の提示を行わなければならない。こうした判断を行うためには、**Cancer Genomic Board (CGB)** の形成が必須であり、そのメンバーには、これまでに述べてきた医療人材に加えて、ゲノム医学の専門家、シグナル伝達経路を熟知した分子生物学者の存在も必要である。また、治療の実践においては、治験情報へのアクセス、患者申出療養制度の利用における臨床研究支援部局等の体制整備も必須である。また、検査の実施においては、がん遺伝子外来において、初期の患者対応や問い合わせへの対応を行う看護師、提案された治療を行うにあたり、その薬剤の説明を行う薬剤師が、こうしたゲノム医療を理解していなければならず、専門資格がなくても最低限、ゲノム医療に関する一般的知識を有している必要がある。

## 2. がんゲノム医療に必要な人材

上述の点を踏まえて、「がんゲノム医療」の実践において必要な人材は以下に分類される。

### A) 医師免許資格を有するもの

1. ゲノム検査に必要な組織採取が出来る臨床医（外科医、内視鏡医）
2. ゲノム医療を理解し、個別化治療に対応できる薬物療法専門医
3. ゲノム病理診断を実践し、精度管理できる病理専門医
4. 二次的に判明した家族性腫瘍症候群や偶発的に判明したその他の遺伝性疾患に対応できる臨床遺伝専門医

### B) 医療系の資格を有するもの

1. 円滑な外来対応を行うためにゲノム医療を理解した看護師
2. 的確な病理検体処理、核酸抽出と品質管理、解析ができる臨床検査技師
3. 遺伝子プロファイルに基づいて選択された薬剤の投薬説明ができる薬剤師

### C) それ以外の人材（一部、医療系資格保持者も含まれる）

1. がんの生物学的特徴や使用する病理検体の特性を理解し、がんゲノム検査に特化した解析技術を持つバイオメディカルインフォマティクス技術者
2. がんのシグナル伝達経路などを理解している分子生物学研究者

3. 個別の治療を実践するにあたり、患者申出療養制度など、個々の患者に適切な医療制度を提案し、支援できる CRC（がんゲノム医療コーディネーター）

### 3. 医師のキャリアパス

#### A) 医師免許資格を有するもの

1. ゲノム検査に必要な組織採取が出来る臨床医（外科医、内視鏡医）

<現状> このような視点での育成システムは存在しない。

<想定される対応策> 日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本内視鏡学会等、関連する学会が講習会を開催し、受講証を発行する。試験による資格制度などは必要なく、日常診療を行う中で、ゲノム医療を理解し、適切な検体採取が行えるようにすることが目標。また、各学会の専門医制度の中で、筆記テストや口頭試問の中で、こうした知識の有無を問うことは可能。

2. ゲノム医療を理解し、個別化治療に対応できる薬物療法専門医

<現状> 日本臨床腫瘍学会の薬物療法専門医試験の中で、ゲノム医療の知識を問う

<想定される対応策> 上記同様に、関連学会が主催する講習会に参加し、受講証を発行する。ただし、治療に直接的に関わる職種であり、専門医取得の中でゲノム医療及びプレジジョンメディスンに対する知識の有無を確認する必要がある。

3. ゲノム病理診断を実践し、精度管理できる病理専門医

<現状> 日本病理学会が文部科学省からの委託事業の中で、東大に設置したゲノム病理標準化センターが主催する、ゲノム病理標準化センター講習会の中で教育を実施中。年間 4 回程度、全国各地で実施。しかし、資格制度（病理専門医など）とは連動していない。

<想定される対応策> 現在の講習会は、検体の取り扱い、採取法など、むしろ外科医や臨床検査技師向けの内容が主体であり、ゲノム病理診断を行う病理医としてのスキルを育成するものではないため、病理学会が主催するゲノム病理診断講習会を開催する必要がある。その中では、適切な検体の準備、腫瘍含有率判定の必要性、ゲノム解析データとの **Concordance** など、を教育する。出来れば、ゲノム病理診断医の資格制度を作ることが望ましい。

4. 二次的に判明した家族性腫瘍症候群や偶発的に判明したその他の遺伝性疾患に対応できる臨床遺伝専門医

<現状> 日本人類遺伝学会（臨床遺伝専門医）、家族性腫瘍学会（家族性腫瘍カウンセラー）、日本遺伝子診療学会（ジェネティックエキスパート）があるが、いずれも、がんの治療には直結しない制度である。

<想定される対応策> がん遺伝子変異、特に体細胞系列変異を読み解いて治療法を考案するスキルを身に着ける必要があり、各資格制度の中でそうした教育を実装する。しかし、体細胞系列変異の診断については、これらの有資格医師が直接的に関与はせず、あくまで、生殖細胞系列変異が同定された場合の対応に現局するのであれば、現行の制度のままで問題はないと考えられる。

## B) 医療系の資格を有するもの

### 1. 円滑な外来対応を行うためにゲノム医療を理解した看護師

<現状> がんゲノム医療に特化した看護師の資格制度や教育制度はなし。ただし、AMED や厚労省のプロジェクトで、ゲノム医療の知識を持つ看護師育成が始まっている。

<今後の対応策> がんゲノム医療の場合、患者が特定の治療に進む際に、その治療を担当する看護師にも、患者からの問いかけに対して適切な返答をするための基本的なゲノム医療に関する知識が必要となる。がん治療認定看護師の資格認定の際に、ゲノム医療に関する講義や試験制度を導入し、認定看護師は基本的にゲノム医療を理解していることが望ましい。また、がん診療拠点病院においては認定看護師以外でも幅広いゲノム医療の知識を持つことが望ましい。現在、複数のAMEDプロジェクトにおいて、資格制度とは別の講習会を開催して教育を行うプロジェクトが進行しているが、必ずしも看護師として必要な内容になっておらず、医師向けの内容となっているために理解が難しい、という側面がある。今後は、看護師に特化した教育プログラム構築が必要である。

### 2. 的確な病理検体処理、核酸抽出と品質管理、解析ができる臨床検査技師

<現状> すでに臨床検査として遺伝子を調べる検査は実装されており、そのために、認定臨床染色体遺伝子検査師(日本臨床衛星検査技師会)がある。ジェネティックエキスパート(日本遺伝子診療学会)は研究者等、医療系資格を持たないが、遺伝子検査の実践や解析結果の解釈を行うための専門家の育成プログラムであり、臨床検査技師でも資格取得は可能である。しかし、次世代シーケンサーによる遺伝子解析を臨床検査として実施するにあたっては、臨床検査技師の資格保持者が担当することが望ましく、また、より専門性の高い技術や知識を身に付ける必要がある。

<今後の対応策> AMED のプロジェクトにおいて、ゲノム創薬 A-3 班では、既に次世代シーケンサーによるゲノム解析を臨床検査として実施するために必要な知識や技術を体得するための教育プログラム作成を始めている。系統講義、OJT、ロールプレイなどを通じた研修プログラムとなっている。ただし、特定の資格取得制度との連携は予定しておらず、あくまで、修了証を発行する程度のレベルにとどまる。

### 3. 遺伝子プロファイルに基づいて選択された薬剤の投薬説明ができる薬剤師

<現状> この分野については、ほぼ教育制度が存在していない。

<今後の対応策> 上述のゲノム創薬 A-3 班において、慶應義塾大学病院薬剤部を中心として、臨床検査技師と同様のゲノム医療支援薬剤師の育成プログラム作成に着手した。

## C) それ以外の人材(一部、医療系資格保持者も含まれる)

### 1. がんの生物学的特徴や使用する病理検体の特性を理解し、がんゲノム検査に特化した解析技術を持つバイオメディカルインフォマティクス技術者

<現状> 医療応用に特化したバイオインフォマティクスの育成プログラムはない。

<今後の対応策> 医学的なバックグラウンドがない生物や工学系出身のバイオインフォマティクスが医学的要素を習得することは容易ではない。融合分野の新設や、新たな枠組みの大学院コースの設置が必要である。また、病院においてバイオインフォマティクスが

就職するための制度設計が必要。現状では、事務職として雇用されている。

## 2. がんのシグナル伝達経路などを理解している分子生物学研究者

<現状> **Cancer Genomic Board** に基礎研究者が参加している実態は、ほとんど知られていない。その代わりに、シグナル伝達経路の情報を入手できるデータベースを利用する、バイオインフォマティクスが情報を収集して提供する、という形で代用されている。ちなみに、米国では、**CGB** に分子生物学研究者が参加するのは一般的と言われている。

<今後の対応策> 資格制度や教育制度を設定するのは現実的ではなく、現在ゲノム医療を実装している医療機関において、積極的に研究者に声掛けを行って、**CGB** への参加を促すのが望ましい。また、癌学会や分子生物学会など、癌の基礎研究を展開する学会においてシンポジウム等を開催し、基礎研究者の参画の重要性について啓発活動を行う。新たな資格制度を作る必要はないが、バイオインフォマティクスと同じく、そうした研究的な立場の人間が病院で就職して仕事ができる環境作りは必要だと考えられる。

## 3. 個別の治療を実践するにあたり、患者申出療養制度など、個々の患者に適切な医療制度を提案し、支援できる **CRC** (がんゲノム医療コーディネーター)

<現状> がんゲノム医療、あるいはゲノム医療の支援に特化した **CRC** 育成プログラムはない。

<今後の対応策> 来年度は特に、がん遺伝子パネル検査について、先進医療がスタートするために、がんゲノム医療を理解した **CRC** を急遽育成しなければならない。しかし、**CRC** 育成に特化したプログラムはないため、看護師や薬剤師、臨床検査技師の育成プログラムに **CRC** が参加して教育を受けることが望ましい。また、新たな資格制度設置の必要性はない。