

シンポジウム

2. ゲノム医療の新展開

司会 国立精神・神経医療研究センター 戸田 達史
司会 京都大学大学院医学研究科腫瘍内科 武藤 学

司会者のことば

近年ゲノム医療という言葉をよく耳にする。これまで根治的な治療が難しかった難病に対する核酸医薬や抗体医薬などの疾患修飾治療薬が相次いで承認され、現在も急速に開発が進められている。これらの疾患修飾薬の多くは疾患の原因、もしくは疾患病態に深く関わる特定の分子を標的としており、難病を根本から治療可能な点で従来の医薬品とは異なっている。

次世代シーケンサーの短鎖型シーケンサーが登場して以来、数多くの未同定疾患が解明され、近年では短鎖型シーケンサーは臨床医にとって比較的身近な診断検査手法になりつつある。一方、短鎖型シーケンサーの短所を補う長鎖型シーケンサーが登場しその進歩は目覚ましく、短鎖型シーケンサーでは解析が難しいリピート病や複雑な構造変異を有する症例の解決に効果を上げている。これらの診断ではIRUD(未診断疾患プロジェクト)が先行しているが、全ゲノム解析等実施組織も計画されている。

がん遺伝子パネル検査が保険収載されてから6年以上が経過し、固形がん患者約11万人に検査が行われている。Liquid Biopsyも保険適用となり、腫瘍検体の採取が困難な場合でもがん遺伝子パネル検査を受けられるようになった。RNA/DNAペア検体によるがん遺伝子パネル検査や造

血器腫瘍パネル検査も臨床実装されている。しかし、治療に到達する割合は10%以下にとどまり、わが国におけるがんゲノム医療の適応、提供体制、遺伝医療との関わりなど、まだ解決すべき課題も多い。一方、今後は、術後のMRD(molecular residual disease)検出によって、必要な患者にだけ薬物療法を提供する時代も近く、様々な可能性が期待されている。また多因子疾患の分野では、リスクスコア、シングルセル、オミックスを組み合わせた網羅的解析が重要である。

本シンポジウム「ゲノム医療の新展開」では、特に難病とがん、さらには生活習慣病など多因子疾患に焦点をおき、様々なテーマをあげその道の第一線の研究者に、(1) 難病と分子標的治療、(2) MRD検査が切り開く新しい癌治療、(3) 希少・未診断疾患イニシャティブ(IRUD)と全ゲノム解析、(4) Beyond Genome—SCRUM-MONSTAR & CIRCULATE-Japanの成果から紐解く、(5) 遺伝統計学、というテーマで各領域の現状、課題と今後の在り方について講演する。今後のゲノム医療に必要な学際的連携と、それを支える内科学の役割について日本内科学会会員の理解が深まることを期待したい。

1) 難病と分子標的治療

国立精神・神経医療研究センター 戸田 達史

この40年のゲノム科学の進展により、全く手がかりのなかった多くの疾患の原因遺伝子・病態が明らかにされ、教科書が大きく書き換わった。遺伝子の発見により分子病態の解明が進み、分子機構に基づいた治療戦略、治験が行われており、脊髄性筋萎縮症のアンチセンス核酸、AAV遺伝子治療薬、デュシャンヌ型筋ジストロフィー、ALSのアンチセンス核酸など上市されたものもある。我々は福山型筋ジストロフィー原因遺伝子を同定し、遺伝子産物をフクチンと名付けた。ほとんどの患者は3'非翻訳領域にSVAレトロトランスポゾンの挿入変異を認める。フクチン、FKRP、ISPDの機能を明らかにし、糖鎖構造にリビトールリン酸が含まれていることを発見し、この修飾異常によって引き起こされる「リビトールリン酸異常症」といえる。さらにスプライス異常というメカニズムと、根本的治療法につながるアンチセンス核酸治療法を発見した。1種類

の核酸NS-035に最適化して、毒性安全性有効性試験を行い、First in Human医師主導治験を終了した。フクチン正常スプライシングの改善、DG糖鎖修飾率の改善がみられ、CKは濃度依存的に順調に低下し、階段を上るスピードが倍になるなど表現型の改善が見られている。一方でモデルマウスを開発し、AAVベクターを用いた遺伝子治療研究を実施した。骨格筋Myf5-フクチンcKOマウスの筋線維を標的としたAAVフクチン遺伝子治療によって、発症後の介入であっても筋細胞膜の脆弱性を保護し治療効果が得られる。こちらは第二弾の臨床試験を目指して、GLP試験用サンプル製造、薬物動態・安全性および薬効薬理試験などがスタートした。ここでは我々のパーキンソン病・福山型筋ジストロフィーの研究も含め、分子標的治療・Precision Medicine戦略を概観する。

2) MRD検査が切り開く新しい癌治療

九州大学病院先端医工学診療部 沖 英次

消化器癌では、外科切除後の病理学的診断によりステージが決定され、術後補助療法の要否やサーバランスの頻度などが決められてきた。しかしながら、病理学的診断ではStage IIであっても2割は再発し、逆にStage IIIであっても約5割は再発しない。このため、予後を正確に推測するために、病理診断に加えて、さまざまなバイオマーカーが検討されてきた。近年、血中循

環腫瘍DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) を用いたリキッドバイオプシー技術の進歩により、微小残存病変 (molecular residual disease : MRD) の検出が可能となり、これをバイオマーカーとすることで、周術期の治療戦略が根底から変わりつつある。

CIRCULATE-Japan (UMIN000039205) は、大腸癌を中心に周術期治療におけるctDNAによるMRD検査の臨床的意義を検証する大規模プロジェクトである。その中心のGALAXY試験は、

各演者の略歴は142~143頁に記載

6,000例を超えるレジストリ研究であり、術後早期のctDNA陽性が強い再発予測因子であることが示されている。また、このレジストリから行われた、ctDNA陰性例を対象に補助療法省略を検証するVEGA試験、陽性例に対し治療強化を行うALTAIR試験などを通して、MRDを基盤とした治療個別化が実現しつつある。さらに、現在行われているMONSTAR-3プロジェクトでは、胃癌や膵癌、食道癌など他の消化器癌において

も、全ゲノム解析をベースとしたctDNAモニタリングが、さらに正確に補助療法の必要性判断や、術前治療の反応予測に有用であることが報告されつつある。

今後、ctDNA MRDは「病理学的ステージ」に加えて治療方針を決定するツールとして、消化器癌の周術期管理を根本的に変革する可能性がある。

3) 希少・未診断疾患イニシャチブ (IRUD) と全ゲノム解析

国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

わが国には難病医療・研究の長い歴史があり多くの成果を上げているが、その希少性などのために診断すら付いていない未診断疾患が多数存在することはよく知られていない。近年、これらの希少・未診断疾患は国際的にも注目され様々なプロジェクトが進行中である。我が国では、2015年に日本医療研究開発機構 (AMED) の基幹プロジェクトとして、希少・未診断疾患イニシャチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD) が開始され、希少・未診断疾患患者に対して、革新的技術を用いて体系的に診断する医療システムと、臨床情報を収集蓄積し国際共有可能とするシステムの確立を進めている。

2025年3月時点で40拠点病院・12高度協力病院・483協力病院・5解析センター・1データセンター・1リソースセンター・1コーディネーティングセンターが参加し、21分野536名の専

門家で構成された臨床専門分科会が活動している。すなわち全国どこにいても・どのような症状であってもエキスパートが対応して全エクソーム解析を行うIRUD研究体制が構築され、2025年3月末時点で28,207人・9,908家系がエントリーし、8,090家系の解析を完了、3,894家系で診断を確定 (診断率48.1%) し、50疾患で新規原因遺伝子、疾患概念などを確立した。これは世界最高水準の成果であるが、まだ未診断に留まる症例が多数存在し、疾患モデルセンターでの候補遺伝子の機能解析、連携班での全ゲノム解析など様々な工夫でその解決を進め、病態解明、治療法開発への発展をめざしている。国は2023年にゲノム医療推進法を制定、それに基づくゲノム医療基本計画の制定、全ゲノム解析等実施組織設立の準備が進んでおり、今後がんや難病を中心に全ゲノム解析等を活用したゲノム医療・研究が本格的に推進されると期待される。

4) Beyond Genome—SCRUM-MONSTAR & CIRCULATE-Japanの 成果から紐解く

国立がん研究センター東病院国際臨床腫瘍科・医薬品開発推進部門・消化管内科 吉野 孝之

産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 (SCRUM-Japan) を全国医療機関と製薬企業との共同で始動し、肺 (LC-SCRUM) ・消化器がん (GI-/MONSTAR-SCREEN) を中心にこれまで 40,000 例を超える次世代シーケンサーを用いた大規模スクリーニング、薬事承認に資する開発治験計 100 試験 (含医師主導治験) と診断薬開発を推進してきた。現在までに 19 剤 (24 適応) の新薬効能追加と診断薬 22 種の薬事承認を得た。

がんの不均質性を克服するため、2018 年より血液循環腫瘍 DNA 解析を導入し 5,500 例を超える症例登録と複数の医師主導治験が進行中である。PMDA レジストリ活用相談下の国内初の医師主導治験を実施し HER2 陽性例大腸がんに対する治療法を世界に先駆けて承認させた。2019 年度から肺・消化器以外の固形がんへ対象疾患

を拡大し、治療前後の血液循環腫瘍 DNA 解析を含むマルチオミックス解析を行い固形がん全体での開発基盤を整備した (MONSTAR-SCREEN)。2024 年 5 月から MONSTAR-SCREEN-3 として血液腫瘍を含む全がんを対象とする AI マルチオミックス解析が始動している。術後微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) の臨床開発への挑戦である CIRCULATE-Japan から高精度な術後再発リスクと術後補助療法の効果の見える化に成功し、全がん (進行期および周術期) へ対象を拡大している。さらには、リキッドバイオプシーを用いたがん早期発見 (Multi cancer early detection: MCED) の薬事承認をめざす新規試験も開始している。SCRUM-MONSTAR & CIRCULATE-Japan の成果を概説し、将来展望について言及したい。

5) 遺伝統計学

東京大学大学院医学系研究科遺伝情報学、大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学、理化学研究所生命医科学研究センターシステム遺伝学チーム 岡田 随象

遺伝統計学 (statistical genetics) は遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点から研究する学問分野である。シーケンシング技術の著しい発達により膨大なデータが得られる時代が到来した。大容量の多層的オミックス情報を分野横断的に解釈し社会還元するための学問へのニーズが高まり、遺伝統計学の重要性が再認識されている。我々は国際バイオバンク連携を通じて、ゲノムワイド関連解析に象徴される大規模ヒト疾患ゲノム解析を実施し、多彩なヒト疾患にお

ける多数の疾患感受性遺伝子を同定してきた。構築された疾患ゲノム情報を、多彩な生物学・医学分野における多層的オミックス情報と統合することで、疾患病態の解明やゲノム個別化医療ゲノム創薬に貢献しうる。例えば、疾患ゲノム情報と細胞組織特異的エピゲノム情報の統合は疾患病態解明の鍵となる細胞種の同定をもたらした。エピゲノム、メタボローム、プロテオーム、微生物叢メタゲノム、molecular QTL、創薬化合物データベースなど多層オミックス情報の充

実に伴い、更なる遺伝統計解析手法の開発が期待される。近年ではシングルセル解析技術により一細胞解像度のオミクス情報が取得され、疾患ゲノム情報との統合解析が急速な発展を見せている。加齢に伴い顕在化する異常造血であるクローン性造血や後天的性染色体欠失も、一細胞解像度への情報投影により背後に存在する免疫プロファイル変化が観測可能となった。ヒトゲノム全域の感受性遺伝子変異を統合し個人の疾患発症リスクを定量化するポリジェニックス

コアが、ゲノム個別化医療の社会実装の切り札として期待される。異なる人種集団間での形質依存的な発症予測精度の低下や、着床前診断におけるポリジェニック情報の扱いなどの課題解決に際しても、遺伝統計学が果たす貢献は大きい。本邦の基礎医学研究の将来を担う若手研究者人材の育成は急務の課題である。「遺伝統計学・夏の学校」を通じた取り組みについても紹介したい。