

「ゲノムのある診察室」を実現するために：

ーゲノム検査結果の適切な解釈に不可欠なナレッジベースの整備の重要性を訴える

健康医療情報が拓く未来会議
WG4:「ゲノムのある診察室」研究

要旨

幅広い医療分野における世界最高水準のゲノム医療を実現し、その恵沢を広く国民が享受できるようにすることを基本理念とするゲノム医療推進法が公布・施行された。今後、全国のあらゆる医療現場でゲノム情報を活用した精密な個別化医療が日常診療で提供できる「ゲノムのある診察室」が現実となることが期待される。

ゲノム検査の結果を日常診療で診断や治療に利用するためには、臨床的に有用なゲノム情報を知識(ナレッジ)として国内で一か所に集約し、医療機関や検査機関により検索・活用・共有することができる「ナレッジベース」の整備が必要である。

しかし、ゲノム医療に関わる既存のデータベースなどは存在するものの、ナレッジに必要な以下の3点が十分でなく、強化することが必要である。

- *ゲノムデータとそれを意義付けするためのあらゆる情報を体系的に一か所に収集すること (あつめる)。
- *バリエーションごとに意義付けを行う組織や制度を整備し、国内インフラの連携と再構築を核として臨床と研究をつなぐナレッジベースを構築すること (まとめる)。
(集めたデータを再解析することで、さらなる「精密」な医療につながる可能性もある。具体的には、日本人VUSが複数例集まれば、その詳細な表現型などの比較解析により、意義付けができる可能性がある、など。)
- *臨床現場や検査機関から検索・閲覧しやすい体制を構築することで、疾患領域横断的に知識を共有するとともに共通のフォーマットでの報告書作成を可能にすること (つかう)。

医療を支える情報インフラ、医療制度、法制度の変革を含め、「ゲノムのある診察室」実現に向けて必要な活動や施策を明らかにする目的で、その中心的な役割を果たすナレッジベースをめぐる課題を抽出し、議論を深化させる提案としてまとめた。

今後は、この提案をもとに関係者と具体的な課題解決策も含め検討していく所存である。

目次

はじめに

- 1.「ゲノムのある診察室」の実現に向けて - 患者中心のゲノム医療の課題克服の必要性
- 2.「ゲノムのある診察室」が実現した暁の未来像
- 3.「ゲノムのある診察室」実現のために克服すべきギャップ
4. ギャップを克服し「ゲノムのある診察室」を実現するための提案
おわりに

はじめに

令和5年6月16日「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」(以下、ゲノム医療推進法)が公布・施行され、本邦におけるゲノム医療のあり方に関する基本的方針が示された。現在、本法律の第一章 総則(目的)第一条及び第八条に示された基本計画の策定に関するワーキンググループが設置され、検討が開始されている。

ゲノム医療推進法の基本理念として、第三条一項には、「ゲノム医療の研究開発及び提供に係る施策を相互の有機的な連携を図りつつ推進することにより、幅広い医療分野における世界最高水準のゲノム医療を実現し、その恵沢を広く国民が享受できるようにすること。」とある。全国の医療現場でゲノム情報が有効に利用され、世界最高水準のゲノム医療を提供できている状況を、私たちは「ゲノムのある診察室」と名付けたい。

「ゲノムのある診察室」の実現には、日常診療で医療者が得たゲノム検査の結果を診断や治療など医学的管理の判断に直接利用できるよう、臨床的に有用なゲノム情報を知識(ナレッジ)として一か所に集約し検索・活用できる「ナレッジベース」*の整備が必要である。臨床と研究をつなぐこのような環境の整備には、ゲノム医療に関わる既存のデータベース(C-CAT、IRUD、MGeND、全ゲノム解析等実行計画、AMEDデータ利活用プラットフォーム、AMEDゲノム研究プラットフォーム利活用システム、他)を含む国内インフラの連携と再構築が核となり得る。さらに、医療者がゲノム医療に関する高度な専門知識を持たずとも診療にゲノム情報を活かせるよう補助する専門人材の配置等のソフト面での環境整備も必要となる。

「ゲノムのある診察室」実現に向けて必要な活動や施策を明らかにする目的で、その中心的役割を果たすナレッジベースをめぐる課題を抽出し、議論を深化させる提案としてまとめた。

* 本提案では、ゲノム上のバリエーションデータの医学的意義を評価した情報をゲノムデータに付加し、知識として使えるよう国内の一か所に集約・管理するゲノムデータベースを指す。

なお、いわゆる標準とされる参照ゲノム配列と異なるゲノム上の塩基配列などの構造は、従来「変異」と呼ばれてきたが、現在では一括して「バリエーション」と呼ばれており、本提案でもこれに統一する。

1.「ゲノムのある診察室」の実現に向けて - 患者中心のゲノム医療の課題克服の必要性

がんや難病領域のみならず、さまざまな疾患領域でゲノム情報を用いた医療が広がりを見せている。がんゲノム医療では、がん遺伝子パネル検査の結果に基づく治療が保険医療として進められている。同時に、国主導の下、全ゲノム解析の医療実装を念頭においた「全ゲノム解析等実行計画」が、患者還元を目的とした研究としてがんや難病を対象に推進されている。収集されたデータを用いた医薬品の研究開発など、産業セクターの参画による医学・

医療の発展を目指す方策も検討されている。このように、難病とがんから始まったゲノム医療は、多くの疾患における遺伝的要因が明らかになるにつれ、全ての診療領域で誰も取りこぼさない個別化精密医療の実現に必要な不可欠なものとして認識されている。

ゲノム医療推進法に従い、本邦において今後のゲノム医療の全体最適化を進めていくためには、個々の医療現場や研究プロジェクトの努力だけでなく、各領域でのさまざまな活動を見渡した課題抽出と、それらを解決する方略の立案と実施が重要となる。患者のみならず社会全体に最大限の恵沢をもたらすための喫緊の課題のひとつが、蓄積されたナレッジを医療現場で医学的管理に活用できるナレッジベースの構築である。

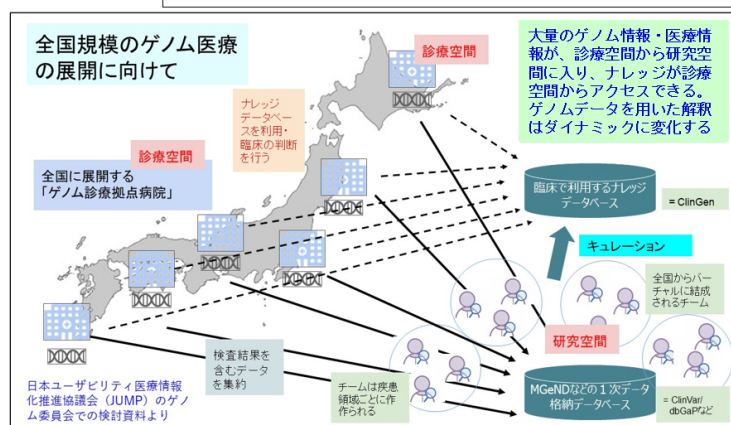
ゲノム医療の重要性

病気は、遺伝要因と環境要因が合わさって生じる。従って、ゲノム情報（遺伝性の要因）を考慮しない医療はもうあり得ない。ポイントは、

「（患者の）緻密な層別化」

●ゲノム情報を用いることの利点の例：

1. **（疾患予防）** BRCA1/2遺伝子情報による予防、早期発見のための検査、疾患理解につながる。
2. **（そもそも）** **がんゲノム医療はゲノム情報を利用した治療。**
3. **（がん治療）** 肺がんに対するイレッサの投薬治療において**間質性肺炎が頻発**する。しかし、ゲノム情報に基づく**層別化**（EGF受容体遺伝子のバリエーションを持つ人への限定利用）により、副作用を抑え、適切な効果が得られる。
4. **（研究開発）** 医療データにゲノム情報を組み合わせると**治験の成功率が、2～8倍に上昇**。米国で2021年に承認された医薬品のうち**約2/3はゲノム情報を活用**。さらには、臓器横断型の創薬が可能。
5. **未診断の難病の原因を網羅的ゲノム解析によって調べるプロジェクト**：診断率が全エクソーム解析により40%を超え、さらに全ゲノム解析を用いることで50%程度に上がる。
6. ゲノム情報に基づいた緻密な層別化をすることで、より適切な治験に入るための準備ができる。



●ゲノム配列の変異の意味を調べる機能解析
●バリエーションに対応した薬剤の開発

2.「ゲノムのある診療室」が実現した暁の未来像

「ゲノムのある診療室」が実現した暁に実現する未来像は、ひとことで言うと「個別化かつ誰も取りこぼさない医療」である。これは、一般の医療現場において、患者の緻密な層別化により、個々の患者で効果の最大化と副作用の最小が期待できる医療が提供できる状況を意味する。同時に、そのような医療の提供に要する時間の短縮とコストの削減も可能になる。

具体的には、(1)がん、(2)難病・希少疾患、(3)多因子疾患・その他、といったそれぞれの診療領域において、ゲノム情報に基づき、より大きな利益が患者、医療従事者、産業界などのステークホルダーにもたらされることが期待される。

- (1) がん領域では、患者に最適な効果が見込める薬を選択できるとともに、副作用の回避や検査数の削減が可能になる。医療従事者には、診断や治療法選択迅速化、予後予測や術後の医学管理の方針決定の容易化が見込まれる。これらは、医療のコスト削減につながる。
- (2) 難病・希少疾患領域では、診断困難な症例でも迅速に正確な診断ができ、長期間診断に至らず患者・家族を不安にさせる状況 (diagnostic odyssey) を回避できる。医療従

事者は、短時間で適正な治療・療育に到達できる。診断までの検査費用や不要な治療費用も削減される。

- (3) 多因子疾患・その他の疾患の領域では、予防や治療に関するエビデンスの蓄積が今後の課題であるが、発症前のリスク予測から未発症高罹患リスク者の効率的な医学的管理に至ることができれば、健康寿命の延伸による社会全体の活性化が期待できる。

「ゲノムのある診察室」が実現した暁の未来像

「ゲノムのある診察室」が目指す未来像				
個別化かつ誰も取りこぼさない医療の実現 緻密な層別化による適正医療の提供、診療時間の低減、コスト削減が可能になる				
	臨床	がん	難病・希少疾患	多因子疾患、その他
		- 効果の高い薬を選定可能 - 副作用の低減が可能 - 検査数の削減が可能	- 早期に診断がつく - 早期に専門医から、適正な治療を受けることができる	- 発症前のリスク予測による予防への取組を行える - 健康寿命が延伸する
		- 診断の迅速化を実現 - 手術可否判断の円滑化 - 術後のフォローアップの必要性の決定	- 正確な診断を実現 - 診断までの時間低減 - 経験値の補足	- リスク予測に基づいた早期介入 - 医療資源の適正配分が可能
	他	投与前に個々人にとって適切な薬・治療の選定ができ、無駄なコストを削減	診断までの検査費用、複数病院へのはしご受診（diagnostic odyssey）を低減	健康寿命の延伸による労働力の確保、活性化した社会の実現
産業		創薬コストの低減、開発期間の短縮が可能		個別化したヘルスケアアプリやデバイスの実現

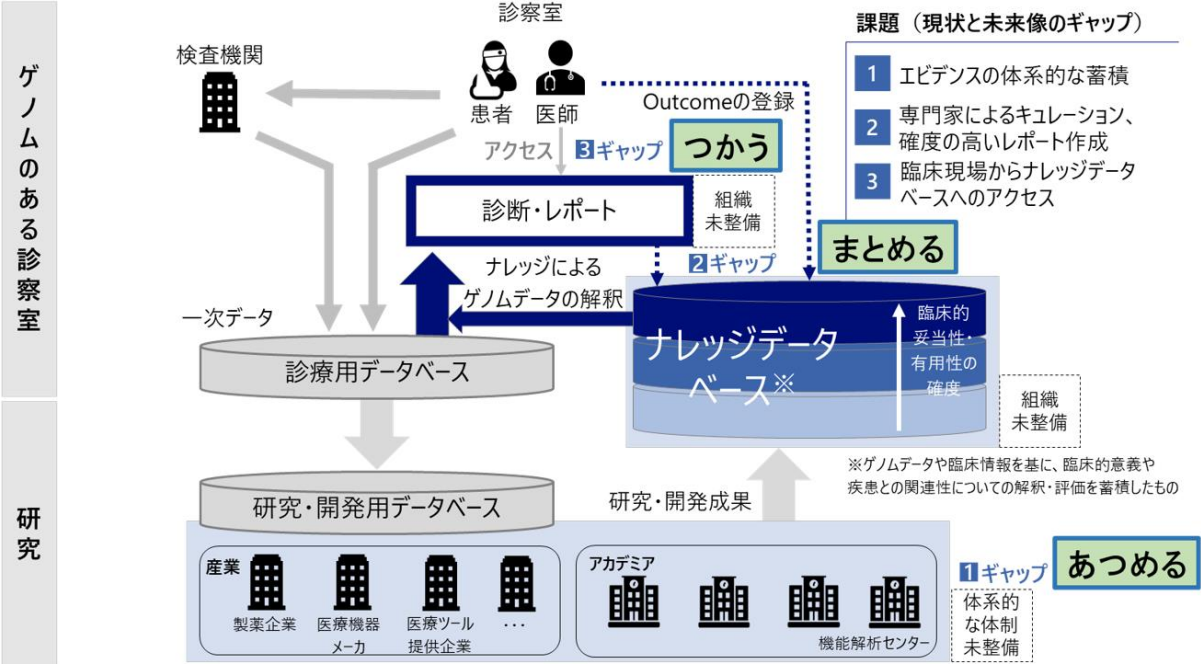
※上記の項目には小児を含む

産業界にとっても、ゲノム情報を用いた創薬・研究開発には明確な利益がある。がん領域および難病・希少疾患領域においては、創薬コストの低減、開発期間の短縮、成功確率の向上が可能になる。医療データにゲノム情報を組み合わせると治験の成功率が2～8倍に上昇することが示されており、2021年に米国で承認された医薬品の約2/3はゲノム情報を利用して開発されている。また、多因子疾患領域の研究の知見は、ヘルスケアアプリやデバイスの開発につながることを期待される。

3.「ゲノムのある診察室」実現のために克服すべきギャップ

ゲノム医療推進への期待の一方で、「ゲノムのある診察室」の実現には、医療を支える医学研究開発のあり方とともに、情報基盤、医療制度、法制度も変革する必要がある。本提案では、そのために取り組むべき課題を、「ゲノムのある診察室」が実現した際と現状との間の3つのギャップとしてまとめた。

「ゲノムのある診療室」を実現するための
ナレッジを蓄積・利用するための仕組み



ギャップ1:「あつめる」がない

ゲノムデータを他の臨床検査データと同様に医療情報として利用するためには、その臨床的意義、例えば特定のバリエントが病気の発症や進展と関連があるかを明確にする必要がある。一例として、遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子である*BRCA1*遺伝子に生まれつきのバリエントが検出された場合、それが予防行動や治療の選択に使える病的バリエントであるか否か判断できるためには、正確な参照情報が求められる。ゲノムデータに基づく診断の均てん化には、このような正解な情報を多くのバリエントで集め、ナレッジベースに一元的に管理する必要がある。本邦では、ゲノムデータとその関連の臨床データを蓄積する多数のプロジェクトが進行している。例えば、保険診療の下で実施されるがん遺伝子パネル検査の結果を臨床情報とともに蓄積するC-CATデータベースや、疾患の原因となる病的バリエントを収集するMGeND、全ゲノム解析等実行計画の中で構築されるデータベースなどは、いずれも医療現場での利用に直結するデータベースとなり得る。しかし、現状では、そうした臨床情報が付いたゲノム情報を、個々のプロジェクトを越えて集約できていない。また、バリエントの病原性を判定するためのエビデンスを創出する臨床現場や研究現場、あるいはゲノム検査を実施する検査会社からもデータを体系的に収集する必要があるが、そのための組織（機関）や制度、法的な根拠が存在しない。

ギャップ2:「まとめる」がない

診療で実施するゲノム検査が、十分な精度と臨床的な妥当性・有用性を持つためには、得られたバリエントに意義付けを行う質の高いエビデンスの統合が必要である。それには、単に大量のゲノムデータやその解釈に有用な臨床情報・研究成果を集めるだけでは不十分であり、エビデンスをバリエントごとに統合して病原性や臨床的有用性に関する意味付け（解釈、キュレーション）を行い、ゲノム情報に関する知識として蓄積していく活動が欠かせない。しかし、本邦では、このような解釈されたゲノム情報を「まとめる」活動に乏しい。例え

ば米国では、バリエーションデータのキュレーションを行うための大型のプロジェクト(ClinGen)が長年にわたり組織され、遺伝性腫瘍、循環器疾患、神経疾患、筋疾患などの疾患領域ごとの専門家グループが、継続的にバリエーションの解釈を行い、頻回に更新している。そこでは、VUS(Variant of Uncertain Significance、病的意義不明なバリエーション)を病的か良性かに再分類するために、データを蓄積する努力が継続的に行われている。

国内で独自に「まとめる」活動が必要な理由は、人類の異なる集団で認められるバリエーションが共通ではない点にある。日本人集団のデータが少ない米国のClinGenによる解釈後のバリエーションデータを登録しているClinVarと、主に日本人集団のバリエーションデータを登録しているMGeNDでは、9割以上のバリエーションの臨床的解釈が一致していない。このため、海外のナレッジベースを用いて国内でのゲノム検査の結果を解釈すると、偽陽性・偽陰性が生じて受検者にとって不利益になり得ることから、本邦でのゲノム医療の推進には国民に最適なナレッジベースを構築することが必須と言える。逆に、日本人のバリエーションデータを海外と共有することで、世界標準での解釈が変わることも経験している。

ギャップ3:「つかう」がない

「ゲノムのある診察室」で、ゲノム検査の報告書をもとに適切な診断、治療選択、医学的管理が行われるには、医療機関内あるいは異なる医療機関間の医療従事者による結果とその臨床的有用性の共通理解が基盤となる。しかし、ゲノム検査の結果の解釈や検討の仕組みは医療機関、疾患領域、研究プロジェクトなどで別々に構築され、必ずしも統一されていない。このため、国内にゲノム情報をナレッジとして適切に「つかう」ための体系的な体制を構築することが早急に必要である。

現状では、検査会社ごとやプロジェクトごとに、同じバリエーションでも結果の解釈が異なることは否定できない。これは、患者にとって必要な治療や医学介入が行われない、あるいは本来不要な治療や医学介入が行われる、などの不利益が生じ得ることを意味する。国全体でナレッジベースを統合的かつ継続的に整備すれば、そのような不利益は軽減されるはずである。

さらに、ゲノム検査の結果を臨床現場に伝える報告書(レポート)を作成する上では、バリエーションの解釈だけでなく、レポートの作成方法やフォーマットが全国で統一されていることが望ましい。しかし、国内では、知識共有の基盤となるナレッジベースが未整備な上に、がん遺伝子パネル検査、難病の遺伝子パネル検査、全エクソーム解析、全ゲノム解析など異なる領域や解析方法での報告書が標準化されることなく作成されている。ゲノム検査の結果を診療領域横断的に「まとめる」活動ができていないことは、ゲノム検査が広がる臨床現場に混乱をもたらす要因となり得る。

例えば、全ゲノム解析等実行計画では、全ゲノム解析によるゲノムデータの解釈を行い、標準報告書を作成して診療現場に返却するシステムが構築されつつあるが、そうした大型プロジェクトがコアとなり、ゲノム情報の解釈を標準化して共有する活動が行われることが望ましい。

4. ギャップを克服し「ゲノムのある診察室」を実現するための提案

「ゲノムのある診察室」の実現には、ナレッジベースの構築と日々の更新が欠かせない。ナレッジベースは、その構築自体が目的ではなく、ゲノム医療の基盤として全国の医療機関・検査機関が活用し、個々の患者に対して最適化された診療を提供できるようになることが目的である。国民一人ひとりがゲノム医療の参加者となり、今と将来の国民のための財産としてナレッジベースを整備し、恒常的にゲノムデータとそのエビデンスを集めて統合し、バリア

ントの解釈をレベルアップし続ける仕組みを構築することが、本邦における真のゲノム医療の推進力になる。

- (1) ナレッジベースを整備してゲノムデータやそのエビデンスを「あつめる」仕組みを構築するためには、人的・組織的な課題の解決だけでなく、現行の医療制度・法制度など障壁となる制度の見直しも必要である。例えば、個人の尊厳の観点から、個人情報適切に保護され、自律尊重、正義、善行(公平な利益)、無危害の医療倫理の4原則の遵守を前提としたうえで、許容できる範囲でゲノムデータを二次利用できる制度の構築に関しても社会での議論が必要である。例えば、次世代医療基盤法を始めとする医療情報全体の共有と利活用を進めるための活動にゲノムデータを含めた視点を取り込み、臨床情報を収集する際にゲノム検査の結果や研究により得られたゲノムデータが同時に収集できるように、保護の仕組みを含め整備する必要がある。具体的には、ゲノムデータの「仮名加工基準」や「匿名加工基準」の明確化、医療情報取扱機関(医療機関)からの委託の下で検査会社から認定作成事業者へ個人別被保険者番号付きでゲノムデータを直接送付する基盤の国家的な整備などである。さらに、これらのすべてを支える仕組みとして、遺伝情報による差別防止のための具体的施策の整備も重要な課題である。
- (2) ナレッジを「まとめる」ためには、専門学会、研究班やコンソーシアム、医学生物学領域や情報領域の研究へのファンディングエージェンシー等と連携することで、ナレッジベースを恒常的にレベルアップしていく活動も必要である。例えば、ゲノムデータの機能的意義の推定には、細胞やモデル生物を用いた機能解析が有効であり、米国などではすでに体系的な活動が行われている。本邦でもこのような研究は活発であることから、研究支援にあたり成果のナレッジベースでの共有化(データシェアリング)を必須とすることが研究成果の有効活用につながる。
- (3) ナレッジベースは、医療機関や検査機関が「つかう」ことができてはじめて全国での「ゲノムのある診察室」実現につながる。このため、ナレッジベースは、臨床現場から検索・閲覧しやすいインターフェース、例えばポータルサイト的な機能も持つオンラインシステムとすることも必要である。ゲノム情報を一般の生化学検査などの医療情報と同様に使いこなせることが各医療専門職に求められる標準の知識・技術となるまでの期間は、利用をサポートする人材の育成や医療現場への配置も欠かせない。

おわりに

本提案では、「ゲノムのある診察室」を実現するうえで、ゲノム情報をあつめて・まとめて・つかうことを実現するナレッジベース整備の必要性とこれに関わる課題を述べた。その中には、データベースの整備や連携、技術的な専門家の育成・配置などを含む、ゲノム医科学に関する専門的な内容から、病院などを含む医療現場における体制の整備や強化、そして法律や規制面での対応の必要性など、広く分野横断的な内容が含まれる。

このような全体像や未来像を見据えたグランドデザインを欠いたまま、個別の活動が進むことで、本来もたらされるはずのゲノム医療による利益が十分に国民に届かない事態となることは避けたい。本提案が、本邦において個々の活動に取り組むさまざまな人々が手を組むことで「ゲノムのある診察室」を実現し、精密な個別化医療が日本全体に広がるための議論につながることを期待したい。