

Ⅲ 創薬研究と臨床研究

「抗がん剤研究のための網羅的遺伝子解析と改正個人情報保護法」

栗原 厚（第一三共株式会社 バイオ医薬研究所）

1. 抗がん剤の創薬標的研究

創薬研究開発の現場では、その生産性を向上させるために開発パイプラインの数や開発ステージに上げる研究テーマの数を数値目標として設定することが多い。しかしながら、創薬の主要な対象が生活習慣病（高血圧、高脂血症、糖尿病など）から、がんなどのより治療が困難な専門医領域の疾患にシフトしてきたため単に数値目標を設定するだけでは創薬生産性の向上は難しくなっている。そこで、創薬の成功確率を向上させるための 5 つの指標（5R）が最近提唱された（1）。5R とは、1) **Right target**, 2) **Right tissue (PK/PD)**, 3) **Right safety**, 4) **Right patients**, 5) **Right commercial potential** であり、個々の研究テーマにおいてそれぞれの指標が十分満たされているかが重要となり、もし満たされていなければテーマの中止も考慮に入れたほうが良いという考えである。最近の抗がん剤の創薬研究は、がん細胞の治療標的分子やその分子に関連する周辺分子の遺伝子変異に作用するメカニズムを持つケースが多い。そのような遺伝子変異を有する患者を適切に選択し、投薬することができれば、高い効率期待できるため、**Right target** や **Right patients** の達成につながる。そのため、抗がん剤の創薬標的探索研究として、種々のがん患者の腫瘍組織、血液試料を用いて遺伝子変異や遺伝子発現の解析を健常者と比較することが良く行われる。造血器腫瘍についての研究例を以下に簡単に示す。

2. がんの網羅的遺伝子解析

急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia:AML）は、従来よりがん細胞の染色体核型による予後分類がされてきたが、最近になり次世代シーケンサー（NGS）の技術進歩と相まって網羅的遺伝子解析が数多くなされた結果、AML の病態と関連する遺伝子変異の全容が明らかとなりつつある（2）。2008 年に正常染色体核型 AML 1 症例の全ゲノムシーケンセスが報告された後、2013 年には AML の 200 症例のがん細胞（白血球）の全ゲノムシーケンセス、或いは全エクソームシーケンセスの網羅的遺伝子変異解析が報告された（3）。検出された遺伝子変異の総数は 1,000 種類を超えたが、1 症例あたりの平均変異数は 13 種類となり、肺がん、乳がんなど他のがんと比べてきわめて少なかった。高頻度で検出された変異は FLT3（チロシンキナーゼ）、NPM1（細胞増殖制御因子）および DNMT3A（DNAメチル化）の 3 種類であった。いずれも他の遺伝子変異と重複する場合が多く、AML 発症には細胞の増殖や分化に関わる遺伝子だけでなく、エピジェネティクスに関わる遺伝子の変異も深く関わっているものと考えられた。今後、AML の発症、進展や再発の詳細な機構が明らかになることが期待される。

AML の遺伝子解析では血液試料での解析が可能だが、固形がんなどの遺伝子解析をする

場合は手術時に摘出した試料や針や内視鏡を使ったバイオプシー（生検）が必要となる。しかし、最近では従来のバイオプシーに代わって侵襲性のより低いリキッドバイオプシーによるがんの遺伝子解析が注目されている。血中循環 DNA（cell-free DNA:cfDNA）や血中循環がん細胞（Circulating Tumor Cell:CTC）が例として挙げられ、今後はこれら cfDNA や CTC などの試料を用いたがんの遺伝子解析、網羅的遺伝子解析の結果が集積していくであろう。

3. がんの遺伝子解析と個人情報

さて、一般にヒト由来の試料を利用して研究を実施する場合には、“人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（医学系指針）”に準じて実施しなければならない。がん患者由来の試料を用いたゲノム解析、遺伝子発現解析やプロテオーム解析は、本指針のもとで実施することになるが、DNA や RNA の塩基配列を解析する際には、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（ゲノム指針）”に準じて遺伝情報を適切に扱わなければならない。具体的にはがん患者の遺伝的素因に関わる DNA 解析研究、すなわち生殖細胞系列変異（germline mutation）や多型（polymorphism）を解析する研究を実施する場合は相当する。一方でがん細胞のみのゲノム、DNA に後天的に現れる遺伝子変異、いわゆる体細胞変異（somatic mutation）を単一の或いは少数の遺伝子につき研究する場合は正常細胞との比較研究であってもゲノム指針の対象とはならず、医学系指針のもとで実施される。

改正個人情報保護法では新たに“個人識別符号”、“要配慮個人情報”が定義されている。ゲノム関連データでは、DNA の 1) 全核ゲノムシーケンスデータ、2) 全エクソームシーケンスデータ、3) 全ゲノム 1 塩基多型（SNP）データ、4) 互いに独立な 40 箇所以上の SNP から構成されるシーケンスデータ、5) 9 座位以上の 4 塩基単位繰り返し配列（short tandem repeat:STR）が個人を認証することができる遺伝型情報として個人識別符号に相当し、個人情報として定義された。たとえ分析する試料が匿名化され特定の個人を識別することができない場合であっても、上記にあげた遺伝子配列解析をした瞬間には個人を特定することができる状態になったと考えなければならない。また、これら個人識別符号またはその他の個人情報とともに患者の病歴やカルテなどの情報を利用する場合には、これらの情報は要配慮個人情報に相当し取り扱いには注意が必要となる。医学系指針、ゲノム指針いずれも個人情報の保護、適切な管理が規定されているため、個人識別符号に該当するゲノム関連データ、情報を研究、解析する場合は、両指針の趣旨を踏まえた適切な対応をとらなければならない。

具体的には、ゲノム関連の個人識別符号を取り扱う際には、他の個人情報を取り扱う研究と同様に、個人情報の管理方法等を研究計画書に適切に記載し所属機関の倫理審査委員会の承認を得るとともに、試料・情報提供者には十分な説明を行い適切なインフォームドコンセントを受けなければならない。同意説明文書には、試料をゲノム解析することにより個人識別符号に相当するゲノムデータが取得されることを明記する必要がある。また、個人情報

の安全管理措置としては、個人情報管理者を置いた組織体制を整えるとともにアクセス権管理など物理的、技術的措置や研究に関わる者への適切な教育が重要となる。さらには、共同研究者など第三者へのゲノム解析情報の提供がある場合や、海外 CRO に遺伝子配列解析を委託する場合などでは、種々例外規定はあるものの原則的に提供者の事前同意を要することに留意が必要となる。

“個人識別符号”に相当するゲノムデータ*：

*ゲノムデータ：細胞から採取されたデオキシリボ核酸（別名 DNA）を構成する塩基の配列を文字列で表記したもの

- ✓ 全核ゲノムシーケンスデータ
- ✓ 全エクソームシーケンスデータ
- ✓ 全ゲノム SNP データ
- ✓ 互いに独立な 40 箇所以上の SNP から構成されるシーケンスデータ
- ✓ 9 座位以上の 4 塩基 STR (short tandem repeat)

これらのゲノム解析データは、個人を認証することができる遺伝型情報となる。分析試料が匿名化されていたとしても、解析した場合は個人情報として扱わなければならない。

図1 改正個人情報保護法でのゲノム関連情報

4. まとめ

近年、がん関連遺伝子の研究が急速に進んだことで、変異している遺伝子の種類によりがん細胞の性質や抗がん剤に対する感受性などが異なっていることが明らかとなってきた。従来は、臓器ごと（肝がん、肺がんなど）や組織ごと（腺がん、扁平上皮がんなど）にがんの分類がなされていたが、今では臓器横断的に遺伝子異常のタイプでがんを分類することが可能になり、その遺伝子を標的とした数多くの分子標的治療薬が臨床現場で使われ始めている。本章では、がんの発症などの機構解明に網羅的な遺伝子解析が有効なことを述べたが、がんに限らず他の疾病の研究にも患者由来試料の遺伝子解析研究は威力を発揮する。個人識別符号に相当するゲノムデータを取り扱う場合には、医学系指針やゲノム指針に則り個人情報の保護に細心の注意を払わなければならないが、医学系研究の進歩と人権の尊重が両立しつつ真に患者に有益な新たな医薬品、新たな抗がん剤が開発されることを期待したい。

文献

- (1) Cook, D. et al. Lessons learned from the fate of Astra Zeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nature Rev. Drug Discov.* 13, 419-431 (2014)
- (2) 清井 仁 急性骨髄性白血病の遺伝子異常と予後 *日本内科学会雑誌* 104, 1180-1188 (2015)

- (3) Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 368, 2059-2074 (2013)