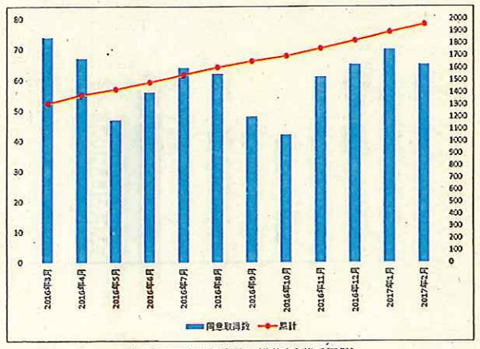
がん患者の情報、網羅的に収集

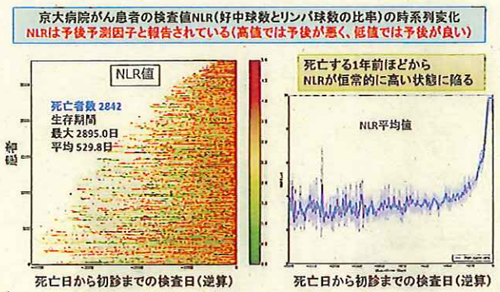
個別化医療の研究開発に活用

京都大学病院がんセンター

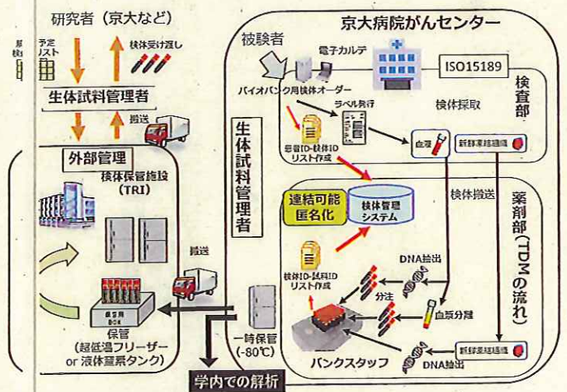
血液などの生体試料をバイオバンク内の大型冷凍庫で保管する



バンクの同意取得者数の推移（武藤氏提供）



ヒットマップによる時系列データ解析（武藤氏提供）



BICプロジェクトによる生体試料収集の流れ（武藤氏提供）

京都大学病院がんセンター

同センターで診察を行う武藤氏

遺伝子変異調べ治療選択

京都大学病院がんセンターは、がん治療を受けた患者の詳細な臨床情報と、血液やがん組織から得られる遺伝子変異などの生物学的情報を時系列で多数収集する「BICプロジェクト」を推進している。収集したビッグデータを、創薬や予防、早期発見などがん個別化医療の研究開発に役立てるのが狙いだ。その一環としてがん患者のバイオバンクを数年前に立ち上げた。約1900人の患者から同意を得て検体採取を進めており、有用なバンクに育ちつつある。

京大病院は約10年前に、がん患者の治療内容、有害事象、有効性、転帰などを効率的にデータベース化するサイバーオンコロジーシステムを開発。電子カルテ情報、有害事象情報、がん登録情報を統合し、患者の詳細な臨床情報を集約するインフラを整備した。これらの充実した臨床情報に生体試料から得た情報を組み合わせると信頼が飛躍的に高まるとして、バイオバンクの構築を数年前から開始した。

ルーチン業務で多忙な医師に代わって、外来診察時に専任スタッフがバンク用の血液やがん組織の収集をオーダーする。得た血液から血しょうや組織からDNAを抽出、最適な環境下で検体の処理や保管を行う。医師の負担を最小限に抑え、高い品質で効率的に生物学的情報を収集できる仕組みを形作った。

時系列で多数の検体を収集することも特徴だ。化学療法を実施する場合、治療前、治療開始から1、3、5、12カ月後、有害事象発生時にそれぞれ採血を実施する。血中にはがん細胞由来の遺伝子変異が漏れ出ている。同プロジェクトを主導する武藤学氏（京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学教授）は「薬が効かなくなった時に出現するがん遺伝子の変異を捉えるなど、臨床経過に伴う遺伝子変異の推移を把握できる」と語る。

1回の同意で継続的な採血やゲノム解析、二次利用などが可能になるよう、患者の同意取得にも工夫を加えた。この仕組みが支持されて現在、院内の10診療科がバイオバンクに参画。約1900人の患者から同意を取得し、検体数は約6万本以上に達する。各診療科での研究利用は始まっており、製薬会社からも二次利用の問い合わせがある。今後さらにバンクを拡充させて研究や創薬の加速に貢献したいという。

集積した詳細な臨床情報を解析するだけでも、有用な知見が得られている。がんの予後不良マーカーとされるNLR（好中球数とリンパ球数の比率）について、京大病院で診療を受けたがん患者529人の臨床情報を詳しく解析したところ、死亡する約1年前からNLR値が恒常的に高くなることが分かった。

NLR値は同じ患者でも治療経過中に変動する。初回に測定するだけで終わるのでなく、時系列での情報蓄積によって、この解析が可能になった。「NLRは予後予測因子というより余命関連因子かもしれない」と武藤氏。「体の中で死の階段を上り出すのは、約200日前から起こっているのかもしれない。そのメカニズムを明らかにして、それをずらしたり、取り除いたりできれば創薬につながる」と武藤氏は話す。

併行して京大病院は、三井情報との共同事業として「TohoPrime」と命名したクリニカルシークエンスを実施している。標準治療では対応できない希少がん、難治がん、再発・進行がん、原発不明がんなどの患者を対象に2～10個のがん遺伝子を検査し、各遺伝子変異の有無を踏まえて診断、治療する取り組み。遺伝子変異に応じた個別化医療を臨床現場で実践するものだ。

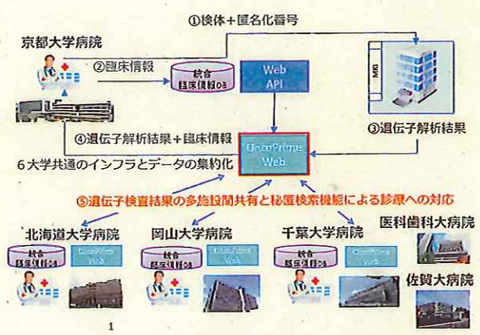
同じ臓器のがんでも遺伝子変異が異なれば、最適な治療方法は異なる。先行する米国を参考に実施基盤を整備し15年4月から開始した。遺伝子検査や診断、治療は基本的に自費だ。

16年12月までの利用者は約120人。検査の結果、88%の患者にがん遺伝子の変異が見つかった。60%の患者には変異に対応した国内承認薬が存在し、28%の患者には国内未承認だがFDAが承認する薬が存在していた。全身状態が悪化して薬物治療を受けられなかったり、参加可能な治験がなかったりする患者が還暦を迎え、遺伝子検査に基づいた治療を22%の患者に実施した。

実効例はいくつかある。膵がんの術後に肝転移、再発し、標準治療は効かない男性がん患者。遺伝子検査で見つかったBRCAの変異に効果があるオキサリプラチンとS-1の併用を実施し、寛解した。膵がんに対するこの薬物療法はランダム化第II相試験で否定されているが、遺伝子変異などに対応すれば効く可能性があるという。

現在は遺伝子検査を米国に外注しているが、今年5月以降は国内で完結する体制を目指す。約90万円かかる遺伝子検査費用を下げられるほか、先進医療の申請対象にもなり、患者の費用負担を抑えられる。

「TohoPrime」は全国6大学でネットワークを組んで実施している。そこで得た臨床情報と遺伝子変異情報も同様に統合してビッグデータを構築。がん個別化医療の実践や研究開発の促進に役立てたい考えだ。



クリニカルシークエンスコンソーシアムにおけるデータ共有（武藤氏提供）

泡の速乾性手指消毒剤

ウエルフォーム®

クロルヘキシジン製剤

第2類医薬品

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については容器等を参照してください。

製造販売元
丸石製薬株式会社

資料請求先：丸石製薬株式会社 学術情報グループ
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2 / TEL.0120-014-561
ホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/

広がる治療 広がる笑顔 広がる未来

日本新薬は、有効な治療法が確立していない病気の
治療薬を開発・販売し、
医療現場や患者さんの声に耳を傾けることで、
その想いを叶えてきました。
いまだ満たされていないメディカルニーズに応えるため、
患者さんやご家族の笑顔、
そしてすべての人々の明るい未来のために、
私たちはこれからも挑戦し続けます。

日本新薬株式会社
NIPPON SHINYAKU CO., LTD.