

2023

アサン医療センター 韓国訪問研修 実施報告書

2024年3月15日（金）
～ 3月16日（土）



次世代の九州がんプロ養成プラン

TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

令和5年度 韓国アサン医療センター 訪問研修実施報告書 目次

タイトル	ページ
1. ご挨拶	2
2. 研修概要・参加者名簿	4
3. スケジュール	5
4. 研修報告	8
九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 助教 磯部 大地	8
九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 助教 大村 洋文	10
九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 助教 伊東 守	12
九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 上野 翔平	15
九州大学病院 臨床遺伝医療部 松崎 佐和子	18
九州大学病院 臨床遺伝医療部 石川 亜希子	21
九州大学大学院保健学専攻 医用量子線科学分野 兒玉 拓巳	23
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野 赤城 和優	25

1. ご挨拶

九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 教授 馬場 英司

(九州大学コーディネーター、幹事コーディネーター)

令和5年度より開始された文部科学省「次世代のがんプロフェッショナル養成プラン」の事業として、「次世代の九州がんプロ養成プラン」が採択され活動を開始しました。本プランは九州と沖縄の11大学が連携して、がん医療の新たなニーズや急速ながん医療の高度化に対応できるがん専門医療人の養成を目指しています。特に本事業で焦点を当てているのは、がん医療現場で顕在化している課題、がん予防の推進、そして新規治療法の開発の3項目を担う人材であり、この養成のための優れた教育プログラムの開発と大学間の連携が求められています。特に、新規治療の開発による個別化医療の実現のためには、がんゲノム医療の深い理解が必要です。保険診療としてのがん遺伝子パネル検査が保険収載され、早くも4年を経っていますが、現在もその進歩は加速しています。また、がん予防の重要性がより高いがんサバイバーや遺伝性素因を有する方々の一次、二次予防を行う上で、がんゲノム情報に基づく診断・治療は必須です。このように、新たに開始された次世代がんプロの事業においても、がんゲノム医療は未だ中心となる分野であることは間違いありません。

九州がんプロ養成プランでは、過去のがんプロ事業の中で継続して海外医療機関への訪問研修を実施してきました。特に韓国のアサン医療センター・がんセンターには、2013年より5回訪問しており、九州がんプロ側の参加延べ人数は47名に上っています。

2,736病床の入院患者と1日14,000名の外来患者を、10,000人のスタッフで対応している大規模な医療機関において、がん診療や基礎・臨床研究が圧倒的な勢いで進められている様子を間近に見ることは、研修参加者にとって大きな刺激となりました。また継続して訪問する事により、同センターのがんゲノム医療が進歩してゆく様子を知ることができました。当初はがん患者検体を保管するバイオバンクの整備、その検体を用いた橋渡し研究の推進に注力していましたが、やがてがんゲノムの網羅的解析について米国の大学・企業との連携を開始し、そして今や同センターが独自に開発したパネル検査システムを用い、韓国内の関連ベンチャー企業がデータのキュレーションを行い、全ゲノム解析の臨床実装にも至っています。これらは日本や九州沖縄でのがんゲノム医療を推進してゆく上でも貴重な情報になったと思います。

今回の訪問研修では、「Joint Meeting on Cancer Genomics: Unleashing the Potential for Clinical Excellence and Research Advancements」のテーマでシンポジウムを行い、特に日本側からの発表の時間を例年より増しました。新規分子標的薬の開発のための基礎研究結果、実臨床における日本のがんゲノム医療の現況と課題、そして認定臨床遺伝カウンセラーによる遺伝性腫瘍の診療についての報告を行い、同センターや、出席した他機関の専門家との熱

心な議論が行われました。会議を通じて具体的な共同研究の機運が大きく高まったことも、今回の訪問研修の大きな成果であったと感じています。

今回の訪問において、同センター腫瘍学講座の Min-Hee Ryu 教授に温かいご支援とご指導を賜りましたことを心より御礼申し上げます。またこの準備にご尽力頂いた次世代の九州がんプロ養成プラン事務局、および各大学の担当者の皆様にも感謝申し上げます。



(九州がんプロ海外研修団)

2. 研修概要・参加者名簿

【目的・背景】

韓国のがん医療を実地に見学し、日韓の実地臨床事情の差異、及び臨床研究の発展する素地と臨床研究を行うための体制について議論する。なお、本研修は、がんプロ大学院生の教育、および担当教員のFDを兼ねて実施する。

【実施日】令和6(2024)年3月15日(金)～3月16日(土)

【訪問先】アサン医療センター(Asan Medical Center)

88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

<http://www.amc.seoul.kr>

【宿泊先】GRAD GANGNAM COEX CENTER(グラッド江南コエックスセンター)

610, Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul, Republic of Korea

【参加者名簿】

No	大学	氏名	職種	身分
1	九州大学	馬場 英司	医師	教授
2		磯部 大地	医師	助教
3		大村 洋文	医師	助教
4		伊東 守	医師	助教
5		上野 翔平	医師	大学院生
6		松崎 佐和子	認定遺伝カウンセラー	学術研究員
7		石川 亜希子	認定遺伝カウンセラー	学術研究員
8		兒玉 拓巳	診療放射線技師	大学院生
9	長崎大学	赤城 和優	医師	大学院生

3. スケジュール

Joint Symposium at Asan Medical Center

March 15th 2024

10:30am Departure from Fukuoka, JAPAN **KE0788**
12:00pm Arrival at Inchon, KOREA
1:50pm Arrival at Asan Medical Center, Seoul, KOREA

Joint Meeting on Cancer Genomics: Unleashing the Potential for Clinical Excellence and Research Advancements

1. OPENING

2:00pm Opening Remarks, Dr. Min-Hee Ryu
2:05pm Short Statement, Dr. Eishi Baba
2:10pm Introducing

2. TOUR

2:15pm Tour of Asan Medical Center

3. PRESENTATION AND DISCUSSIONS

3:00pm GI Cancer and Cancer Genomic Profiling in Japan. **Dr. Mamoru Ito (Kyushu Univ)**
3:30pm Efficacy of Oxaliplatin in Colorectal Cancer with the Amplification of Chr20q: Analysis Using the C-CAT Database. **Dr. Shohei Ueno (Kyushu Univ)**
3:50pm The Role of Certified Genetic Counselors in Comprehensive Cancer Genome Profiling. **Ms. Sawako Matsuzaki (Kyushu Univ)**
4:00pm Ongoing sequencing-based translational research in GI cancer. **Dr. Hyung-Don Kim (Asan Medical Center)**
4:30pm Application of whole genome sequencing in clinical practice from Genome Insight. **Dr. Ryul Kim (Genomeinsight)**

4. CLOSING

5:00pm Closing Remarks, Dr. Min-Hee Ryu

SOCIAL GATHERING

Restaurant close to COEX center, Seoul, KOREA

ACCOMODATION

Grad Gangnam COEX center

610 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul. KOREA

March 15th 2024

9:00am	Meeting for reviewing of symposium
11:30am	Departure from Asan Medical Center
6:40pm	Departure from Incheon, KOREA KE781
7:55pm	Arrival at Fukuoka, JAPAN

Purpose of visit

Clinical Application and Patient Care: To discuss how cancer genomic medicine findings can be applied in clinical settings to enhance patient care and treatment outcomes.

Educational and Training Initiatives: To explore opportunities for joint educational and training programs that can prepare healthcare professionals and researchers in both countries to work in the field of cancer genomic medicine.

Collaborative Research Initiatives: To explore opportunities for collaborative research in cancer genomic medicine. This could involve sharing expertise, resources, and data to advance cancer genomics research.

Participant from Kyushu GANPRO

1. Eishi Baba, Professor, Oncology and social medicine, Kyushu University & Director, Cancer Center, Kyushu University Hospital
2. Taichi Isobe, Assistant professor, Oncology and social medicine, Kyushu University
3. Mamoru Ito, Assistant professor, Hematology and oncology, Kyushu University Hospital
4. Hirofumi Ohmura, Assistant professor, Oncology and social medicine,

Kyushu University

5. Kazumasa Akagi, Clinical Fellow, Clinical oncology center, Nagasaki University

6. Shohei Ueno, PhD student*, Medicine and biosystemic sciences, Kyushu University *Shohei has M.D. already

7. Takumi Kodama, PhD student, Medical quantum science, Kyushu University

8. Sawako Matsuzaki, Certified genetic counselor, Clinical genetics and medicine, Kyushu University Hospital

9. Akiko Ishikawa, Certified genetic counselor, Clinical genetics and medicine, Kyushu University Hospital

4. 研修報告

九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 助教 磯部 大地

次世代のがんプロフェッショナル養成プログラムが 2023 年度より開始となった。1. がん医療の現場で顕在化している課題に対応する人材養成、2. がん予防の推進を行う人材養成、3. 新たな治療法を開発できる人材の養成を目指し、全国の各拠点でプログラムが実施されている。

放射線治療医や病理診断医の偏在などの顕在化している課題については、各医療圏の環境・状況に合わせた人材養成が必要となる。一方、がん予防や治療法新規開発を行う人材養成は、その性質から一拠点内で完結せずに、他拠点施設、拠点外施設、または国外施設と協働して進めていくことによって効率的に行うことが可能となる。

そこで九州がんプロはこれまでも学術的交流のある大韓民国 Seoul にある Asan Medical Center との共同シンポジウム『Joint Meeting on Cancer Genomics: Unleashing the Potential for Clinical Excellence and Research Advancements』を企画および開催した。Asan Medical Center は大韓民国でも指折りの高度先進医療施設であり、がんゲノム医療を強く推進している。がんゲノム検査は治療法新規開発、がん予防には欠かす事のできないものであり、Asan Medical Center との学術的交流を行うことは参加者及び九州がんプロ全体の目的に合致すると考えられた。

合同シンポジウム開催にあたり、以下の 3 つを目標として掲げた。本稿ではこれらの目標についての程度達成できたか、今後発展させるためにはどのようなアクションが必要か、について記載する。

Clinical Application and Patient Care: To discuss how cancer genomic medicine findings can be applied in clinical settings to enhance patient care and treatment outcomes.

九州がんプロからは、保険診療で行われているがんゲノム検査についての現状を九州大学の伊東助教が概説した。効果が見込まれる保険診療外の治療アクセスとしての患者申出療養制度や、ゲノムデータのほか治療歴などを含むデータ収集について国全体として推進されていることを併せて紹介した。九州大学の上野大学院生は C-CAT データを活用した研究について実例を示した。同じく九州大学の松崎認定遺伝カウンセラーはがんゲノム検査をきっかけに判明する遺伝性腫瘍症候群についての取り組みを紹介した。Asan Medical Center の Kim 助教は効果予測因子・予後予測因子を同定し、治療ターゲットとすることで、より効果的な治療を開発する試みについて紹介した。本項目については十分に討論が行われ、目標を達成したと考えられる。

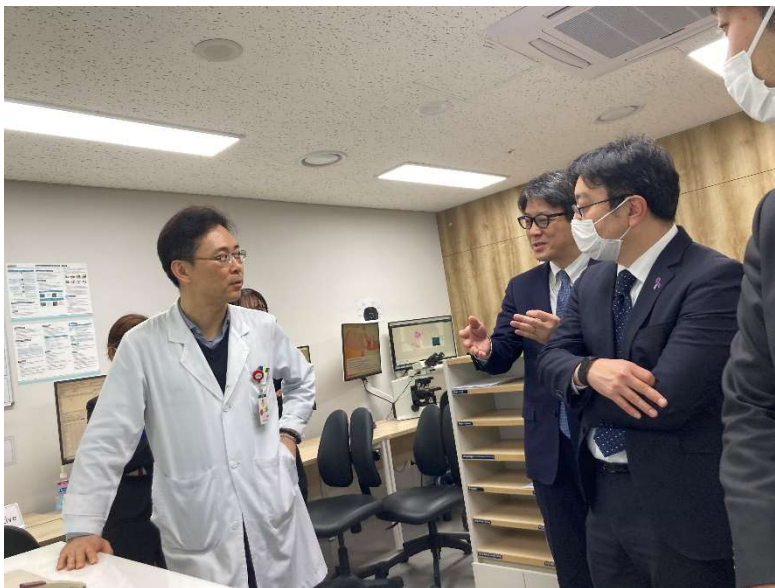
Educational and Training Initiatives: To explore opportunities for joint educational and training programs that can prepare healthcare professionals and researchers in both countries to work in the field of cancer genomic medicine.

シンポジウム前半で Asan Medical Center の病理検査施設を見学し、がんゲノム検査のどの検査工程にどのようなキャリアの医療者が携わっているかについて説明を受けた。また自国もしくは自施設ではどのようにがん医療者教育を行っていくかについて議論の中で垣間見ることはできた。一方で医療人の教育・養成について体系立った議論することには至らなかった。この点に関しては養成を主眼においた検討を行う機会を設定し、相互協力して人材養成が行えるような教育プラットフォームについて考えていきたい。

Collaborative Research Initiatives: To explore opportunities for collaborative research in cancer genomic medicine. This could involve sharing expertise, resources, and data to advance cancer genomics research.

九州大学の伊東助教より国内横断的な全ゲノム検査推進プロジェクトについての紹介があった。Asan Medical Center の Kim 助教はシングルセル RNA シークエンスを含む全ゲノム解析による腫瘍免疫細胞の解析について提示があった。また Asan Medical Center の関連企業である INOCRAS 社に所属する Kim 博士より全ゲノム検査とパネル検査の長所を合わせた新規がんゲノム検査について解説があった。これら次世代がんゲノム検査のもつ可能性について情報共有することができた。しかしながら、具体的な共同研究の提案には至っておらず、お互いの先進性を活かした共同研究プロジェクトを実際に考案する必要がある。

本共同シンポジウムでは九州がんプロ、Asan Medical Center の参加者に多大なる刺激を与え、人材養成に資する企画であったと確信する。一方でこれらを基礎にした共同教育プログラム・共同研究プログラムを立ち上げることの必要性を強く感じた。



(施設見学の様子)

私たちは令和 6 年 3 月 15 日より 2 日間、韓国ソウル市のアサン医療センターで馬場教授の引率のもと、訪問研修を行って参りました。アサン医療センターはソウル市内を流れる漢江の南部に位置し、仁川国際空港より車で 1 時間半程度の距離にあります。車窓より望む広大な漢江、そして河川沿いに林立する高層建築に圧倒されるばかりでした。アサン医療センターはソウル市内にある 4 つの high volume center の一つであり、病床数は 2,736 床、医師数 1,794 人、一日平均外来患者数は 13,857 人の韓国を代表する high volume center の一つです。病院へ到着後、案内役である国際診療センターの山口様に引率いただきました。病院構内にはバーコード式の入構用ゲートがありセキュリティの高さを感じました。

まずは院内施設の紹介で、山口様よりアサンメモリアルホールにてアサン医療センターの歴史について紹介いただいた後、Ji-hun Kim 先生より病理部を案内いただきました。同院ではデジタル病理システムが採用されており、病理標本のスライド全体を短時間でスキャンし、画像データとしてサーバーへ蓄積することで必要時の病理コンサルテーションを可能としています。また同院はがん個別化医療を目標としてハーバード大学医学部 Dana-Farber Cancer Institute との合意に基づき 2011 年に ASAN-Cancer Genome Discovery Center を設立し、次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子解析パネルを自施設で開発し、検査レポート作成も行っております。NGS である NextSeq (Illumina 社) が病理部に 2 台設置されており、見学時には検体の解析が行われていました。

続いてカンファレンスルームにて Min-Hee Ryu 先生をはじめアサン医療センターの先生方にお迎えいただき、発表および討議を行いました。まずは日本側より伊東守 先生が日本のゲノム医療の現状について、上野翔平 先生が C-CAT データベースを用いた大腸がんの薬剤感受性に関する研究について、そして松崎佐和子 先生ががん遺伝子パネル検査における遺伝カウンセリングについて発表され、そして韓国側より Hyung-Don Kim 先生が消化器癌におけるシングルセル RNA シーケンスや全ゲノムシーケンスを用いたトランスレーショナルリサーチについて、Ryul Kim 先生 (INOCRAS 社) より全ゲノムシーケンスの現状および展望について発表され、参加者による活発な議論が行われました。上述の C-CAT とはがんゲノム情報管理センター (国立がん研究センター) のことで、がん遺伝子パネル検査によって得られる遺伝子の配列情報および診療情報をデータベースとして蓄積し、新規の治療薬等の研究開発に利活用することを目的としています。韓国では C-CAT のような国家規模のデータベースは無く、臨床データが必要な際には個別に調べる必要があるのがわが国との違いとなります。またわが国のがんゲノム医療ではパネル検査が中心となりますが、全ゲノムシーケンスを行うことで従来検出できなかった変異情報が検出可能となり、解析に要する時間やコスト等の課題もありますが、治療薬へのアクセスの向上が期待されます。

平成 30 年にアサン医療センターを訪問した際は同院におけるがん遺伝子パネル検査についてお話をいただきましたが、今回はさらにその先の技術である全ゲノムシーケンスについて紹介をいただき、わが国の医療の進む道を隣国より垣間見ることが出来た面で有意義な研修であったかと存じます。

最後に今回の訪問研修を企画下さり、貴重な機会を与えてくださった馬場教授、Ryu 教授をはじめ私たちを温かく迎えてくださったアサン医療センターのスタッフの皆様に心より御礼を申し上げ、筆を置かせていただきます。

Hirofumi Ohmura

Department of Oncology and Social Medicine

Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

I had a great opportunity to visit ASAN Medical Center (AMC), one of the largest medical centers in Seoul, Korea. AMC developed gene analysis panels at their own institution and are conducting cancer genome analysis using the next generation sequencer. Cancer gene panel testing (CGP) is the mainstay of cancer genomic medicine in Japan; however, whole-genome sequencing makes it possible to detect mutation information that was previously undetectable in CGP. Although there are issues such as time and cost for analysis, it may improve the access for therapeutic drugs. When I previously visited AMC in 2018, CGP in AMC was presented, and this time, we could know the genomic medicine that goes even further, giving us the path that medical care in Japan is taking. Finally, I sincerely appreciate Prof. Ryu and all the other AMC staffs for cooperating our visit.



(施設見学の様子)



(会の案内図)

Asan medical center には 2014 年に九州がんプロ養成基盤推進プランの研修で訪問したことがあり、私にとっては今回が 2 回目の訪問となった。その 10 年間の間に、がん医療は大きく様変わりし、その一つとしてがん遺伝子パネル検査の普及があげられるだろう。私は九州大学病院でがん遺伝子パネル検査の結果解釈のための専門家会議(エキスパートパネル)の運営を担当しており、シンポジウムでは日本国内におけるがんゲノム医療の現状と展望について講演した。

日本国内では、2019 年からがん遺伝子パネル検査の実施(包括的がんゲノムプロファイルの取得:comprehensive genomic profiling [CGP])が保険収載され、国内 200 箇所以上の病院(がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院)でがん遺伝子パネル検査が実施可能となった。検査費用は 56 万円と高額であるが、高額療養費制度を含む日本の医療保険によって、多くのがん患者ががん遺伝子パネル検査を実施することができるようになった。しかしながら、問題点も浮き彫りとなりつつある。最大の問題点はがん遺伝子パネル検査を行うことで新規治療にたどり着ける患者が 5-10%程度に留まることだ。保険診療や治験への参加が主な治療の出口として想定されているが、それらに結びつく患者は少なく、九州地方で実施されている治験も限られている。治療の対象とならなかった治療の出口戦略として患者申出療養を活用した臨床試験(NCCH1901 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養:通称 BELIEVE 試験)が日本全国のがんゲノム医療中核拠点病院で実施されている。BELIEVE 試験では製薬企業から分子標的薬の提供を受け、エキスパートパネルの判断に基づいて薬剤を選択し、遺伝子変異にマッチした加療を行っている。

韓国の臨床においてもがん遺伝子パネル検査は一般的になりつつあるが、日本のように規制当局の薬事承認を受けたパネルが、全国に広く展開されているわけではなく、各施設が独自のパネルを開発し臨床に還元している。AMC でもがん遺伝子パネル検査を精力的におこなっており、検査実施数は韓国内で行われているがん遺伝子パネル検査の約 30%を占める。

AMC では病理部が主体となって、独自に開発されたターゲットシーケンスを実施していた(Oncopanel AMC v3)。施設内で NextSeq550 が 2 台稼働しており、病理部で核酸抽出、ライブラリ調整、シーケンシング、データ解析、レポート作成までを一貫して実施していた。院内のデータポータルに検査結果が蓄積され、その上でレポート作成、臨床医による閲覧が可能となっていた。AMC では解析、報告書作成にあたって、2 名のレビューが行われている。一次レビューではバイオインフォマティクスの大学院生が行っており、解析パイプラインを通じて call された variant についてマニュアルでレビューし、偽陽性となっているバリエーションを除外し、OncoKB を参照して変異の意義付け(アノテーション)を行っている。それを各臓器専門の病理医が二次レビューをし、内容を承認している。このように AMC では病理部内で検査、結果報告まで完結する体制となっている。日本では検査会社から提供されるレポート、C-CAT から提供される治験情報を含んだレポートをもとにエキスパートパネルで各症例について推奨治療の検討を行っているが、AMC では日本のエキスパートパ

ネルのような molecular tumor board は開催されていない。臨床医は報告内容に疑義があるときのみ病理医と議論することがある程度で、主治医のエキスパートパネル参加が義務付けられている日本とは状況は異なる。がんのターゲットシーケンスの検査の費用はかつてその 90%を政府が補助していたが、現在は 50%までに補助額が引き下げられている。

シンポジウムでは INOCRAS 社の Dr. Ryul Kim より、whole genome sequencing の臨床開発について報告いただいた。INOCRAS 社は 2020 年に Genome Insight 社として創立、AI プラットフォームを基盤としたゲノム解析を提供する企業であり、AMC の OB もその立ち上げに関わっている(<https://inocras.com/>)。whole genome sequencing の coverage の低さを、target sequencing を組みわせることでカバーした target-enhanced whole-genome sequencing (TE-WGS) という手法で CancerVision という製品を開発し、臨床、研究に供給している。現在、韓国のがん遺伝子パネル検査は in-house の解析が主流である中で、がん患者に広くゲノム解析を提供することをミッションとして活動している。AMC で実施している target sequencing で有意な variant が見つからなかった場合、INOCRAS 社で TE-WGS を実施するという研究ベースの collaboration がすでに行われている。

がん遺伝子検査、CGP が世界的な標準になりつつある中で、今回の交流を通じて日本と韓国を取り巻く環境の違いを理解することができた。日本では広くがん遺伝子パネル検査が実施できる体制が構築されており、研究利活用のための C-CAT レポジトリは遺伝子変異データと詳細な患者背景・治療データが結び付けられている世界的に見てもユニークな取り組みを行っている。一方で、がん遺伝子パネル検査の実施、データベース構築には人やコストが費やされており、日常臨床や病院運営の負担になっているという側面もある。Min Hee Ryu 先生から、これらの effort が注がれている日本の現状について”It is not sustainable in Korea.” とコメントがあったことが印象的だった。いわば現場の情熱でこれらの事業が維持されている点は日本の strong point でもある一方、日本国内でもこれらの負担をいかに緩和していくか、という議論がなされている。韓国ではがん遺伝子パネル検査が臨床応用されているものの、Big 5 の存在に象徴されるように検査実施可能な施設に偏在があるようにも見受けられた。一方で WGS を取り扱うスタートアップ企業が台頭しているように、臨床と研究の結びつきは強く、その進化の速度は目を見張るものがある。日本の BELIEVE 試験に相当する basket 試験として KOSMOS 試験が実施され、その規模を拡大した KOSMOS II 試験が始まりつつあるとのことだった(http://eng.ksmo.or.kr/sub06_02.html)。日本国内でがんゲノム医療が本格的に始動して 5 年が経過しようとしている。他国の状況も踏まえながら、体制の見直しを行い、より持続可能で洗練されたがんゲノム医療を構築すべき時期に来ている。



(発表の様子)



(施設見学の様子)

今回、私たちは令和 6 年 3 月 15 日から 16 日にかけて 2 日間の日程で Asan Medical Center を訪問した。仁川空港から車に乗り、1 時間半程度で Asan Medical Center に到着した。まず、病院の概要についての説明を受け、Asan Medical Center は病床数が約 2700 床、1 日あたりの外来患者数は約 1 万 4 千人を誇る、アジアでも最大級の規模の病院であった。ソウル五大病院とは聞いていたものの、ここまでの規模とは思っておらず、驚愕した。続いて、病理部に案内いただき、Asan Medical Center の病理部では Sample からの DNA/RNA 抽出、ライブラリ調整、Sequence、Analysis、レポート作成まで行われていた。病理部がゲノム医療において、ここまでの範囲をカバーしていることに驚きを隠せなかった。その後、カンファレンスルームで開催された、Cancer genomics symposium に参加した。その中で私は C-CAT (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) レポジトリを用いた研究について発表させていただいた。発表後にはたくさんの質問をいただき、discussion は大変有意義なものであった。その中でも印象に残っていることは日本と韓国の違いである。日本では、2019 年 6 月より開始された保険診療によるがん遺伝子パネル検査の結果と対応する各患者さんの診療情報は個別同意のもと、C-CAT レポジトリに集約・保管されている。利活用に同意された患者さんについては、そのデータを私のように学術研究に利用できる。韓国にはこのようなゲノム情報と診療情報が結びついたデータベースは存在せず、韓国の先生からは「このような細かい診療情報は誰が入力しているのか？費用は発生しているのか？これは韓国では成り立たない。」といったコメントをいただいた。診療情報の入力に関しては個人の努力や情熱に委ねられており、C-CAT レポジトリの国際的な強みを理解するとともに、そのレポジトリを維持するための整備の必要性を感じた。

Symposium では Asan Medical Center の Dr. Hyung-Don Kim からは免疫やゲノム関連の研究について発表があった。発表された研究の 1 つに、切除不能肝細胞癌におけるレゴラフェニブとニボルマブの併用療法があり、その中では、有効性と安全性の臨床データにとどまらず、PBMC の single cell RNA sequence で明らかにした long-term responder の免疫細胞の特徴についての基礎データもあり、臨床研究および基礎研究の質の高さを実感した。また、INOCRAS 社の Dr. Ryul Kim からは Whole Genome Sequencing (WGS) に関する発表があった。WGS では解析範囲が広い分、読み取りが浅くなるという欠点を補完するために、Target-sequence を組み合わせた、Target-Enhanced WGS というパネルが INOCRAS 社で開発された。Asan Medical Center で従来の Target-sequence が行われ、有意な Variant が検出されなかった場合、研究ベースでこの INOCRAS 社の WGS を行うことができる体制が整えられており、大変興味深かった。

Symposium 終了後は、場所を Changgo 43 というお店に場所を移動し、Asan Medical Center、INOCRAS 社の皆様と懇親会を行った。ゲノム医療、臨床/基礎研究などの医学の話題はもちろん、それぞれの国の言葉や文化についてなど、話題は尽きず、とても楽しいひとときであった。

今回の訪問研修では、韓国のゲノム医療に触れ、日本のゲノム医療について見つめ直すことができる大変有意義な研修であった。また、自身の研究内容を発表し、discussionする機会をいただけたのは、私の貴重な財産であり、今後の基礎研究、臨床研究に活かしていきたいと思う。

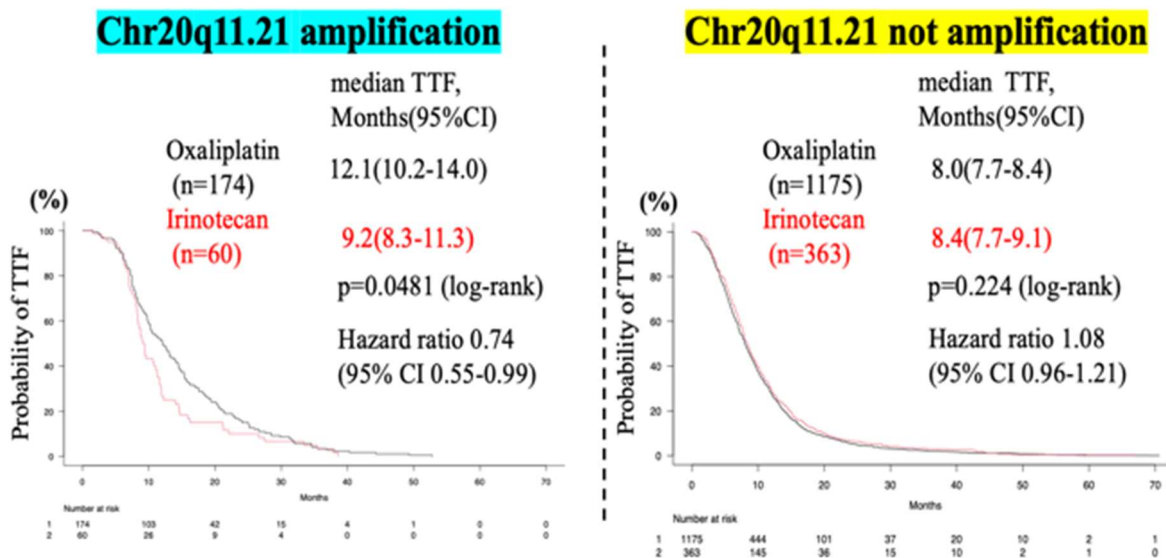
Title: Efficacy of Oxaliplatin in Colorectal Cancer (CRC) with the amplification of Chr20q: Analysis Using the C-CAT Database.

Abstract: The amplification of Chr20q11.21 harboring TPX2 gene is the most frequent copy number alteration in CRCs. A key-event of the DNA damage response to double-strand breaks (DSBs) is the phosphorylation of Histone H2AX adjacent to the chromosomal break and TPX2 has been reported to suppress the phosphorylation of H2AX. The present study aims to show the amplification of TPX2 in CRCs affects the sensitivity to oxaliplatin, a key chemotherapeutic agent inducing DSBs. Data on 2,828 CRC patients who underwent cancer gene panel testing from June 2019 to November 2022 was available from the C-CAT database. There were 234 CRC patients with Chr20q11,21 amplification, and the Time to Treatment Failure (TTF) was longer in the group receiving the oxaliplatin-containing regimen (174 patients) than in the group receiving the irinotecan-containing regimen (60 patients). (median TTF 12.1 months [10.2-14.0] vs. 9.2 months [8.3-11.3], HR=0.74 [0.55-0.99], $p=0.0481$). In vitro, TPX2 knockdown (KD) decreased the sensitivity to oxaliplatin in CRC cell lines. Furthermore, Immunocytochemistry staining showed that TPX2 KD increased the proportion of phosphorylated H2AX upon the DNA-damage induced by oxaliplatin. These findings suggest that the amplification of TPX2 increases the oxaliplatin-susceptibility of CRCs through DNA repair machinery.



(発表の様子)

Time to Treatment Failure (TTF)



Significantly longer TTF in Oxaliplatin-containing regimen compared to Irinotecan-containing regimen in CRC patients with Chr20q11.21 amplification.

13

(発表スライド抜粋)

今回、令和 6 年 3 月 15～16 日にかけて馬場英司教授の引率のもと、韓国 Asan Medical Center への見学研修に参加させていただきました。私にとって、海外研修は今回初めてであったことに加え、英語での発表機会をいただいております、非常に緊張していたのと同時に胸が踊るというなんとも不思議な状態でありました。

Asan Medical Center に到着し、温かいお出迎えをいただきました。広いエントランスには大きな花瓶、通路に立派な胡蝶蘭が並んで飾られており、患者さんやご家族へのホスピタリティを感じました。次に驚いたのは、入場ゲートが設けられており、当日に外来予約がある患者さんと付き添い 1 名のみしか外来棟に入ることができないことでした。Covid-19 の感染対策はもちろんのこと、セキュリティに関しても十分に対策していることが伺えました。Asan Medical Center について日本人コーディネーターの山口さんから説明があり、規模の大きさに驚嘆しました。1 日の外来患者数は平均 13,857 人とのことで、これだけの患者さんを受け入れるため、IT 化が進んでいるとのことでした。診察時間までは患者さんはフリーに院内で過ごし、直前にアプリに連絡があるようです。その後 Asan Memorial Hall にて創設者の ASAN チョン・ジュヨン氏の生きた歩みを観覧させていただきました。“I believe that disease and poverty are the two greatest afflictions facing humanity. Disease and poverty create a vicious cycle, in which disease leads to poverty and poverty exacerbates disease. It has been my long-standing aspiration to help those suffering from disease and poverty.”という言葉が心に強く響きました。

Korean-Japan Joint Symposium にて、私はがん遺伝子パネル検査における認定遺伝カウンセラーの役割について発表させていただきました。当院では、がん遺伝子パネル検査の検査前後、二次的所見の開示基準の作成や二次的所見の遺伝カウンセリング等、あらゆる段階で認定遺伝カウンセラーが関わらせていただいております。また、昨年本邦で制定されたゲノム医療基本法についてもご紹介させていただきました。これからゲノム医療が実臨床で当たり前に行われ発展することが予想されますが、医学的なメリットだけでなく、患者さんやご家族がゲノム医療を様々な角度から理解した上で自律的意思を支持することの重要性についてもお話しさせていただきました。質疑応答では、Kim 准教授から、びまん性胃がんの患者さんにおいて、がん遺伝子パネル検査で CDH1 の病的バリエーションが検出された場合どのように対応しているのかという質問を受けました。また、Ryu 教授から実際に遺伝性腫瘍が疑われる患者さんやご家族の対応について難儀していることを、同席していたバイオインフォマティシャンの方は、遺伝カウンセラーという職種を今回初めて知ったと教えていただきました。このように、韓国でも日本と同様に認定遺伝カウンセラーが新興専門職であり認知が十分ではないこと、遺伝医療や遺伝カウンセリングの普及にはまだまだ課題があることが分かり、今後の両国における遺伝医療・遺伝カウンセリングの発展への課題や解決法について韓国の認定遺伝カウンセラーと協力し考えていきたいと思いました。

最後に、本研修への参加および発表という貴重な機会をくださった馬場教授、温かく迎えてくださった Ryu 教授、Kim 准教授をはじめとした Asan Medical Center のスタッフの皆さまに心より

お礼を申し上げます。今回の経験をもとに、国内だけでなく海外にも目を向けて、認定遺伝カウンセラーとして遺伝カウンセリングの普及と発展に尽力していきたいと思います。

Title: The Roles of Certified Genetic Counselors in Comprehensive Cancer Genome Profiling.

Abstract: Certified Genetic Counselors (CGC) were officially started in 2005, and now there are 389 CGCs in Japan. Patients need to be discussed before the genetic testing, because genetic testing can have an impact on people's life; that place is genetic counseling (GC). Our counseling skills and knowledge are important and useful in CGP testing, such as assistance explaining the CGP test, developing germline findings disclosure criteria, providing GC for patient and their relatives, and so on. Now, we consider 50 actionable genes in the CGP testing to be eligible for disclosure. The Germline findings disclosure rate for our Expert Panel was 8.7%. For our hospital only, GC consultation rate was 66% and the additional testing uptake rate was 48%. So far, 11 patients have been diagnosed with cancer predisposition syndrome leading to pre-symptomatic genetic testing for their relatives. Last year, the Basic Act on Genome Medicine was enacted in Japan. As genomic medicine becomes a routine practice in the future, it is expected that opportunities to provide treatment and health management based on the results of genome analysis. The diagnosis for cancer predisposition syndromes is a good way to manage the health of the individual. However, it is important not only to consider medical benefits, but also to respect personal values and wills.



(発表の様子)

Disclosure Genes in Our Hospital



APC	ATM	BAP1	BARD1	BMPR1A	BRCA1
BRCA2	BRIP1	CDH1	CDK4	CDKN2A	CHEK2
EPCAM	FH	FLCN	HNF1A	MEN1	MET
MLH1	MSH2	MSH6	MUTYH	NF1	NF2
PALB2	PMS2	POLD1	POLE	PTCH1	PTEN
RAD51C	RAD51D	RB1	RET	SDHA	SDHAF2
SDHB	SDHC	SDHD	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1
STK11	SUFU	TGFBR2	TP53	TSC1	TSC2
VHL	WT1				

HNF1A: ~~relatively common in the young (VOD)~~

TGFBR2: ~~long history of clinical~~

- 50 genes (48 genes known as cause of Cancer predisposition syndrome)
- High and Moderate Risk of cancer
- It is based on Japanese Guideline and ESMO's Recommendation

(発表スライド抜粋)

九州がんプロとして実施されました韓国 Asan Medical Center 訪問研修に、2024 年 3 月 15～16 日の 2 日間参加させていただきました。

私は 2024 年 1 月より九州大学病院に着任し、認定遺伝カウンセラーとしてがんゲノム医療にも関わらせていただいています。がんゲノムの知識も浅く、海外研修も初めてであり、緊張と不安の中での参加となりました。

福岡空港からフライト時間は 1 時間半、日本と韓国では時差もなく、外国に来た感覚もないまま仁川国際空港に到着しましたが、送迎車に乗り込みいざ出発すると、幅広い片側 4 車線の大きな道路、ハングル表記の道路案内標識、走行車の多くが現代、日本とは明らかに異なる建物、車窓からの景色に瞬時に異国を認識しました。Asan Medical Center に近づく頃には、ソウル市内を流れる巨大な漢江と、その周辺の近代的な高層ビル群に韓国のエネルギーを感じ、緊張感と高揚感を抱いたまま目的地へ到着しました。

感じた韓国のエネルギーそのままに、Asan Medical Center は 50 もの専門センターを持ち、最先端の画像機器、医療機器を備え、病床数 2,736、職員数 9,387、ソフトもハードも世界レベルでした。がん分野においては、手術実績も豊富で、「最も多く、最も高い生存率」を実現しており、がん遺伝子パネル検査は韓国全体の約 30%が Asan Medical Center で行われていました。

施設見学の中で病理部を案内していただき、デジタル病理システムの実際や、病理医ががん遺伝子パネル検査のバリエーション評価を行い最終報告するまでの流れを伺い、自施設で遺伝子パネル検査が完結しているシステムに驚きました。日本におけるがん遺伝子パネル検査の実施体制や、多職種で議論するエキスパートパネルを当然のあり方に感じていた私にとって、日本と韓国のがんゲノム医療の違いは衝撃的でした。

シンポジウムでは、日本から 3 名、韓国から 2 名の先生より発表があり、どの発表も高い専門性、熱心な研究がうかがわれ、私の低いリスニング力で何とか理解しようと必死でした。認定遺伝カウンセラーの松崎先生からは、がん遺伝子パネル検査における認定遺伝カウンセラーの役割についてご発表がありました。質疑応答で、遺伝性腫瘍の患者本人・血縁者への対応に苦慮した経験を Ryu 先生が話されていました。がん遺伝子パネル検査における対象遺伝子が増大、または全ゲノム解析への拡大と進めば二次的所見の対応もさらに拡大、複雑化することが予測されます。本研修では Asan Medical Center の遺伝カウンセラーとお会いすることができず、がんゲノム医療に遺伝カウンセラーがどのように関わっているのか詳しい話を聞けなかったことは残念でした。

懇親会の場で、INOCRAS 社のバイオインフォマティク스에 遺伝カウンセラーと一緒に仕事をしていたことがあるかお尋ねしましたが、「一度もない。私達は解析結果を送るだけ。医師も含めて誰にも会ったことはない。」とおっしゃっていました。がんゲノム医療においては、日本はエキスパートパネルなどで主治医や腫瘍内科医、病理医、バイオインフォマティクス、認定遺伝カウンセラーが顔を合わせて、もしくはオンラインで意見交換ができ、その関わりは認定遺伝カウンセラーとして、二次的所見への対応が行いやすい環境であることに改めて気付かされました。

今回の訪問をきっかけに韓国の遺伝医療に関心を持つことができたので、日本だけでなく広い視野で認定遺伝カウンセラーとしての役割を模索していきたいと思います。

本研修へ参加する機会を与えてくださった馬場教授はじめ、九州がんプロ関係者、Asan Medical Center の先生方へ心より感謝申し上げます。

I participated in the training visit to Asan Medical Center in South Korea for two days from March 15th to 16th, 2024.

Asan Medical Center has 50 specialized centers, high performance medical equipment, 2,736 beds, and 9,387 medical staff members. Approximately 30% of all cancer gene panel tests in Korea are performed at Asan Medical Center. Korean genetic medicine was interesting. I would like to think about what I can do as a certified genetic counselor between Japan and Korea.



(Asan Medical Center へ向かう車窓からの景色)



(懇親会会場にて)

この度 2024 年 3 月 15 日-16 日の 2 日間で行われた韓国 Asan Medical Center(AMC) の訪問研修に参加させていただきました。同年 2 月 3 日-4 日で開催された令和 5 年度がんプロ全体研修会に参加した際この研修の話を伺いました。私は現在、Radiogenomics という医用画像情報とがんゲノム情報の関連性を解析する研究を行っており、日本と韓国のゲノム医療・研究について最新の動向を学びたいと考え参加をお願いしました。

AMC に到着後、まず病院の概要と歴史について現地病院の日本人コーディネーター山口さんから説明をいただきました。建物の大きさや 2,736 床の病床数、CT21 台、リニアック 13 台など病院の規模の大きさに驚きを受けました。次に、病理部を訪問しました。今回、恥ずかしながら初めて実際に組織サンプルからバーチャルスライド作成やシーケンス解析を行っている様子を見学させていただき、普段目になっている病理画像や情報がこのように解析・収集・管理されているのかと感銘を受けました。

Joint meeting では、ゲノム医療の臨床・研究の様々な発表がありました。日本からは、九州大学の伊東助教より日本のがんゲノム医療の現状と今後について、同じく上野先生より C-CAT データベースを用いた Chr20q 増幅を伴う大腸がんにおける Oxaliplatin の有効性の検討、同じく松崎先生よりがんゲノムプロファイリング検査における認定遺伝カウンセラーの役割についてご発表がありました。特に、上野先生のご発表の C-CAT データベースについては、日本全体で症例収集が行われていることや収集データには患者の予後情報まで含まれることなど非常に興味深く聴講させていただきました。韓国からは、2 名の先生方から発表がありました。AMC の Hyung-Don Kim 准教授からは、消化管がんにおけるシーケンスベースの橋渡し研究のタイトルでご発表いただき、先生が携わった数多くの研究についてご紹介いただきました。その中で特に、肝臓の分子標的薬治療について患者の早期増悪または長期奏功とシングルセル解析情報の関連性の研究について、治療予後と時期を関連付けた解析は非常に興味深く、発表後もいくつか質問をさせていただくことができました。Genome Insight(GI)社の Ryul Kim 先生からは、GI 社のがんプロファイリングサービスとそのデータ利活用例についてご発表いただきました。特に発表の中で提示された、がん細胞の発生から増悪の過程での突然変異による塩基置換の発生を示した変異シグネチャ解析の概念図は明快で示唆に富んだものでした。

以上のような、日韓でのゲノム医療の現状を学び、改めてゲノミクス研究に今後深く携わっていきたいという意欲を持ちました。私は、診療放射線技師であり医用量子線科学分野の学生であるため、これまでゲノム医療と直接関わる機会は多くありませんでした。しかし、本研修含む九州がんプロのプロジェクトを通してがんゲノム情報の有用性を再確認するとともに、現在取り組んでいるゲノム情報と医用画像の関係について機械学習を用いて究明する Radiogenomics 研究により尽力したいと考えました。

最後になりますが、本研修参加にあたり貴重な機会を与えてくださった馬場教授はじめ九州がんプロの皆様、Ryu 教授、Kim 准教授をはじめ温かく迎えてくださったアサン医療センターのスタッフの皆様、そして研修をご一緒させていただいた先生方に心より感謝申し上げます。

Takumi Kodama

Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

I had a great opportunity to visit Asan Medical Center (AMC) in Seoul, South Korea on March 15th - 16th, 2024. After the arrival at AMC, we firstly had introduction of an overview and history of the hospital. I was amazed by the scale of the hospital including the size of buildings and the number of facilities such as 2,736 beds, 21 CT scanners and 13 linear accelerators. Next, we visited the pathology department, where we were introduced the process of creating virtual slides from tissue samples, sequence analysis, and data management. In JOINT MEETING ON CANCER GENOMICS, clinical and research aspects of cancer genomics in Japan and South Korea were presented by five presenters. I learned about the current situation of cancer genomics in Japan and South Korea in this experience, and I am eager to contribute to genomics research. Finally, I would like to express my sincere appreciate to Prof. Baba and all those involved for providing me with this valuable opportunity to participate in this program.



(施設見学の様子)



(Joint meeting の様子)

この度 2024 年 3 月 15・16 日のアサン医療センターにおける研修に参加させて頂きましたので、ご報告申し上げます。まずは、病床数 2736 床という圧倒的なベッド数、外来患者数 13857 人/日という規模に圧倒されました。院内見学では、病理部門において自前でシーケンスから各種 call までのパイプラインが整っており、さらに病理医が結果の解釈・コメント作成まで完結させているということを知りました。臨床医は基本的に関与せず、病理部門から返ってくる結果に疑問がある時に質問するという運用方法であると知り、全例エキスパートパネルに諮る日本とは異なる点だと感じました。日本のエキスパートパネルでは、全例を各部門のエキスパートが確認できるという側面がありますが、検体を提出した臨床医が必ずしもゲノムの解釈に精通しているわけではないため、レポート作成者の判断をそのまま受け入れるのみで活発な討議とならない場合もあると感じることがあります。今後症例は増える一方であると思われるため、この辺りは今後の要検討事項かと思いました。

シンポジウムでは、Hyung-Don Kim 先生のリサーチ内容を拝聴し、特に Nature Medicine 誌に掲載された "Regorafenib plus nivolumab in unresectable hepatocellular carcinoma: the phase 2 RENOBATE trial" の内容は、phase 2 の試験に加えて、PBMC を使用した scRNAseq 解析まで付与されており、ハイボリュームセンターならではの translational research の質の高さを痛感いたしました。また、ゲノム解析の企業である INOCRAS の Ryul Kim 先生の発表では、アサン医療センターが企業とのコラボレーションにより、リサーチベースで WGS も行っていることをご教示頂きました。Ryul Kim 先生は MD・PhD であり、病院勤務よりもフレキシブルにスケジュールを組むことができ、ゲノム解析に専念できる素晴らしい環境であると仰っていました。MD と 바이오インフォマティシャンはお互いの知識を共有することで初めてデータの解釈が可能であるため、こういった企業とのコラボレーションは重要であると感じました。

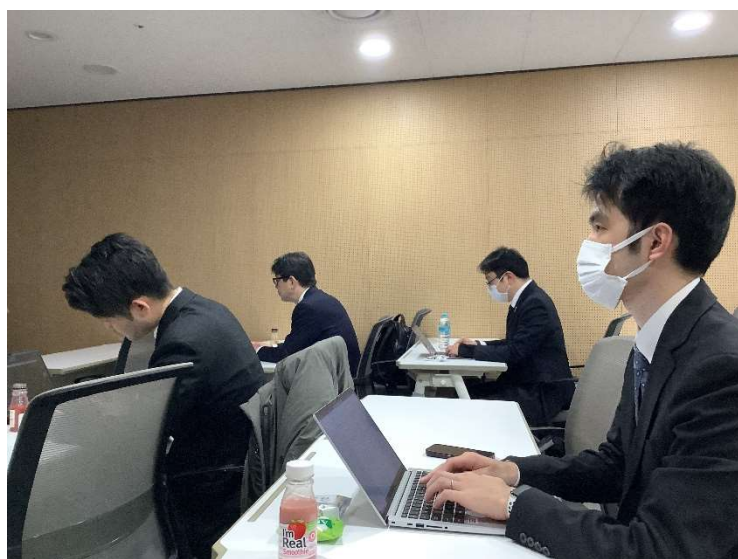
また、今回九州大学の先生方と同行させて頂き、九州大学の先生方の英語でのプレゼンテーションや質疑応答、コミュニケーション能力に感銘を受けました。九州大学の先生方のご発表の中で、C-CAT のデータベースが GENIE と異なり患者背景や治療情報を含んでいるのは、担当の先生方がボランティアでご入力されているからだと教えて頂きました。この点は韓国側も驚かれていた部分でありました。先生方のご尽力により、遺伝子情報が臨床情報と紐づいた充実したデータベースとなっていることがよく理解できました。また、C-CAT に一般の大学や市中病院からでもアクセスが可能となり、BAM と臨床情報をダウンロードさせて頂くことが可能になれば、日本のがん研究のブーストアップが可能になると思われました。

今回の研修で、やはり他大学や国境を越えた交流により、いかに自分の視野が狭いものかと反省させられました。また、今後の診療・研究においては、コラボレーションがいかに重要であるかということも痛感いたしました。ゲノムデータを共有するためには倫理的な側面、クラウドの問題など環境整備が必要ですが、やはりお互いにノウハウを共有して協力することが大事であると感じました。

末筆ながら、この度はこのような貴重な機会を与えて頂いた馬場英司先生、Min-Hee Ryu 先生 およびがんプロご関係の皆様にご感謝申し上げます。

Kazumasa Akagi, Department of Clinical Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

I participated in the training program at Asan Medical Center on March 15 and 16, 2024. First, I was overwhelmed by the overwhelming number of beds and the number of outpatients. At the symposium, I was keenly aware of the high quality of translational research by Dr. Hyung-Don Kim that only a high-volume center can provide. Dr. Ryul Kim of INOCRAS also gave a presentation in which he informed us that Asan Medical Center is also performing WGS on a research basis in collaboration with a company. I was accompanied by doctors from Kyushu University this time and was impressed by their English presentations, Q&A sessions, and communication skills. I understood that C-CAT is a substantial database in which genetic information is tied to clinical information. This training program made me reflect on how narrow my own perspective was, as I had expected from exchanges with other universities and across borders. I also keenly realized how important collaboration is in future medical practice and research. Although the sharing of genome data requires some environmental improvements, such as ethical aspects and cloud computing, I felt that it is important to share our know-how and cooperate with each other. Finally, I would like to thank Prof. Baba, Prof. Ryu, and every staff for giving us this precious opportunity.



(シンポジウムの様子)

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業
次世代の九州がんプロ養成プラン 令和5年度韓国訪問研修 実施報告書

編集・発行 令和6(2024)年4月 九州がんプロ事務局
<http://www.k-ganpro.com/>

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業



次世代の九州がんプロ養成プラン

TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

令和5年度 韓国訪問研修 実施報告書

発行 令和6（2024）年4月
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野（九州がんプロ事務局）
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp
<http://www.k-ganpro.com/>