

長野赤十字病院 がん治療センターだより

第17号 (2020年8月1日発行)

発行: 長野赤十字病院 がん治療センター 事務局 がん診療連携課
TEL 026(226)4131 内線2205
E-mail ganshinryo@nagano-med.jrc.or.jp

標準治療を終えた患者さんのために ～がんゲノム医療とは～

病理部長 伊藤以知郎 腫瘍内科部長 市川直明

■「がんゲノム医療」という言葉をお聞きになったことがあろうかと思いますが、長野赤十字病院では現在、この新たな医療サービスを提供させて頂いています。では、それはどのようなものなのか、ご説明させていただこうと思います。ご興味のある項目からお読み頂いて構いませんので、しばらくお付き合いください。

1. 用語解説

- **Gene:** 遺伝子。遺伝情報の最小単位。
DNA = exon (遺伝情報が載っている部分) + intron (遺伝情報としては機能しない部分) + その他 (promotorなど). promotorは、転写 (RNA合成) 開始に関係する。
- **Genome:** 遺伝子全体を指す概念。-ome (総体を表すギリシャ語)
- **Genomics:** Genomeを扱う学問、技術 -omics。蛋白を扱う学問、技術はproteomicsという。
- **がん原遺伝子(protooncogene):** そのまま(従前の配列) ではがんの発生を引き起こさないが、変異が起ることによってがん遺伝子(oncogene)に変わる。がん遺伝子は、変異が起る以前は正常の遺伝子のメンバーであったことがわかり、protooncogeneという言葉は今あまり使われない。
- **がん遺伝子:** がん発生の原因となる遺伝子。いわゆる がん原遺伝子に変異が起こってがん遺伝子となる。
- **がんゲノムプロファイリング検査=遺伝子パネル検査=クリニカルシーケンス:** 次世代シーケンサーを使用して多くのがん遺伝子(変異または増幅の有無)を一度に40から100以上など同時に調べる。どの遺伝子を検査対象にするかは、目的に応じた設計を各検査会社や研究者がおこない、選んだ遺伝子を1つのパネルに乗せる。マイクロチップのような小さいパネルの形なので、遺伝子パネル検査とも呼ばれる。
- **遺伝子変異:** 正常のDNA配列の一部で、核酸がA, T, G, Cのうち他のものに入れ替わること。入れ替わっても同じアミノ酸に対応する場合は、synonymous (silent) mutationと言う。
- **がんゲノム医療:** がん遺伝子の変異を調べる検査と報告、それに基づいて一人一人に合わせた治療を行い、遺伝性(家族性)腫瘍が発見された場合は遺伝カウンセリングも必要に応じて行う。がん遺伝子に関連したこれらの医療活動全体を指す。

- **ドライバー遺伝子**: 変異を起こした遺伝子のうち、がん発生に直接関わるがん遺伝子。直接がん発生や増殖に関わらない変異遺伝子は、パッセンジャー(乗客)と呼ばれる。
- **分子標的治療**: ドライバー遺伝子の産物に対する拮抗物質などを投与し、分子レベルで癌細胞の増殖を抑える治療。
- **次世代シーケンサー**: かつて一人の全ゲノム解析(DNA配列決定)に世界中の研究室で分担して3年かかっていたものが、NGS(Next Generation Sequencer)により今では1カ所で数日から4週間程度でできるようになりました。NGSの機械の大きさは、実験机1脚に載せられる大きさ(図1)。

図1 次世代シーケンサー(幅約70cm程度)



イルミナ社のパンフレットより引用



サーモフィッシャー社のパンフレットより引用

2. 次世代シーケンサーがもたらしたがんゲノム医療

以前は、DNAの配列を決定するのに、DNAが断片化されていない生(ナマ)検体を用いていましたが、現在では、DNAが断片化されているホルマリン固定パラフィン包埋切片を検体として用います。長短不規則に断片化された何万個ものDNA断片の雑多な集まりを端から配列決定し、それら1本1本のデータをコンピュータで比較し配列を決定していきます(図2)。

ですので、がんプロファイリング検査(パネル検査)に用いる検体は、生検または切除されたホルマリン固定パラフィン切片です。つまり、普通の病理標本を使ってその患者さんの癌が持つDNA変異を決定し、がん細胞の増殖に意味のある異常を発見して、既存治療薬や開発段階の治験薬投与に結びつけることが、がんゲノム医療のゴールの一つです。

すなわち、次世代シーケンサーの登場によって、どこの病院の病理室にも保管されている固形がんの組織(生検、切除)を使って最先端の治療に結びつけられる可能性を開いたこととなります。がんゲノムプロファイリング検査(パネル検査)が保険収載されたことによって、お金持ちでなくてもがんゲノム医療が受けられるようになった。これが画期的な出来事だったわけです。

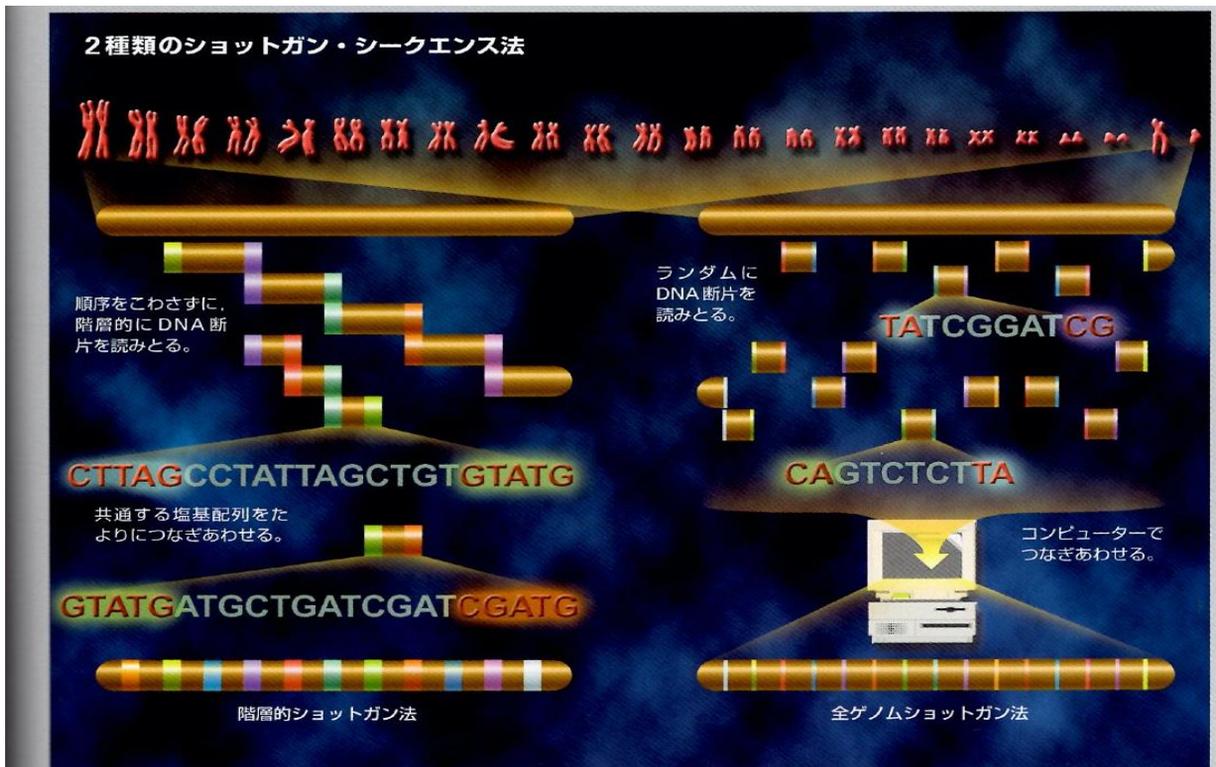


図2 Newton 別刷 図解ヒトゲノム p.101から引用

3. がんゲノム医療の限界

この画期的ながんゲノム医療ですが、以下のような限界があります。

1) 実施施設が限られている

日本国内では、現在、表1のような施設でがんプロファイリング検査を保険医療として提供されており、長野県内では計5施設、北信では当院のみが提供可能な施設です(保険適用のがんゲノムプロファイリング検査と費用は表2)。

2) 良い状態の病理標本が必要

切除からホルマリン固定開始まで摂氏4度で保管されており、固定時間は24-72時間の範囲であり、ホルマリン固定液はリン酸緩衝中性である必要があります、しかも、腫瘍細胞が有核細胞のうち最低20%を占めている必要があります。

3) 検査の保険適用ができる方は、標準治療終了し、お元気な方

固形がんの患者さんのうち、標準治療が終了または終了見込みで、パフォーマンスステータス0または1の比較のお元気な方が保険を使った検査の対象となります。

4) 治療薬に結びつけられるのは検査を受けた患者さんの約10%

多くの患者さんは、腫瘍の遺伝子変異がわかっても、治療薬が開発されていないか、その遺伝子変異がドライバーでない場合、治療薬があっても適格基準に当てはまらない場合、治療薬をご紹介できません。

5) 治療薬投与に際し高額な費用負担が生じる場合があります

パネル検査は、条件が合えば保険適用でき、薬剤も保険で投薬できる場合も中にはありますが、そうでない場合が多いのが現状です。治療薬は、治験薬があれば薬剤メーカーが負担しますが、それ以外の場合は、新たに高額な費用負担が発生する可能性があります。すなわち、がんゲノム医療すべてが保険でまかなえることはほとんどないとお考えください。

4. それでも挑戦してみたい

がんゲノムプロファイリング検査(パネル検査)を受けた方のうち、薬剤に結びつけることができるのは約10%、そのうち、治療効果があるのが約3割、すなわち、パネル検査を受ける患者さんのうち約3%に治療効果があるという計算になります。

それでも、もし自分のがんになったら挑戦したいと考える方は稀ではないと思われます。そのような方がおられましたら、当院までご相談ください(表3)。

表1 長野県内のがんゲノム医療体制

- **拠点病院**：信州大学医学部附属病院
- **連携病院**：5施設
 - 北信：**長野赤十字病院（2019年4月より）**
 - 中信：相澤病院(2020年1月より)
 - 南信：諏訪赤十字病院（2020年1月より）
伊那中央病院（2020年1月より）
 - 東信：佐久医療センター(2020年1月より)
- * **全国**：がんゲノム医療中核拠点病院 12施設
 - 同 拠点病院 33施設、
 - 同 連携病院 161施設（2020年6月現在）



表2 保険適用のあるがんゲノムプロファイリング検査

- **オンコガイドNCCオンコパネルシステム**
 - 日本国内リケンジェネシス社で検査施行
 - 114遺伝子を検査対象
 - **FoundationOne CDx**
 - 米国Foundation Medicine社で検査施行
 - 324遺伝子を検査対象
- ※上記2つに保険適用（8000点+48000点、詳細は略します）



長野赤十字病院

表3 紹介状に入れて頂く内容

患者さんの年齢、性別、
生年月日
原発臓器、主診断
組織診断名
病期
現病歴、既往歴、家族歴、
治療歴(当院書式)、
検体情報提供書(当院書式)
医療機関名、担当医師名

手術または生検の既往：
病理検体のある医療機関、
検体採取日(生検日、手術日)
検体番号、診断した病理医の名前
病理診断報告書コピーの同封



5. おわりに

現状では10%しか治療に結びつかないなどの問題点はあるものの、全国から日本人のがんゲノムデータが集積されつつあり、日進月歩で「ゲノム創薬」が進んでいきますので、今後のがんゲノム医療は、かなり期待が持てる分野と考えられます。

当院のホームページ「がんゲノム医療外来」をご覧ください。

<http://www.nagano-med.jrc.or.jp/department/section/gangenome/>

また、がんゲノム医療に関して詳しくお知りになりたい方は、下記をご覧ください。

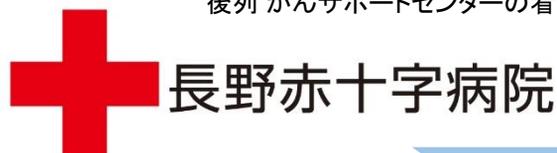
https://ganjoho.jp/public/diagnosis/treatment/genomic_medicine/genmed01.html

<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000504302.pdf>



図3 がんゲノム医療に携わる当院職員

前列左から上野医師、市川医師(診療責任者)、伊藤医師(病理責任者)、荻野病理検査技師、佐藤病理検査技師、
後列 がんサポートセンターの看護師。左から溝口、池田、櫻澤、南澤、看護師長 佐藤



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

長野赤十字病院は地域がん診療連携拠点病院です