

固形がんにおけるがんゲノム医療の 現状と今後の展望

大阪大学医学部附属病院

がんゲノム医療センター 西田 尚弘



開示すべき 利益相反

なし



がんゲノム医療

従来の検査や抗がん剤治療と何が違うの？

私もがんゲノム医療を受けられる？

どのタイミングで受けられる？

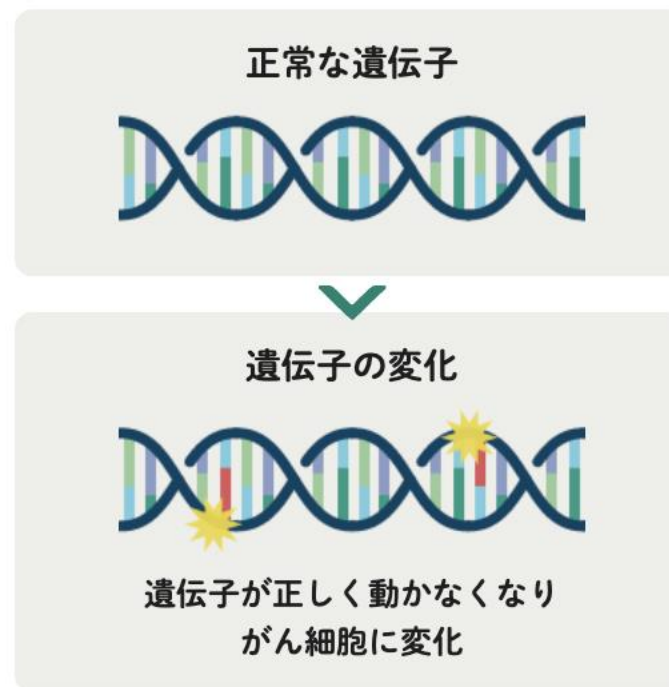
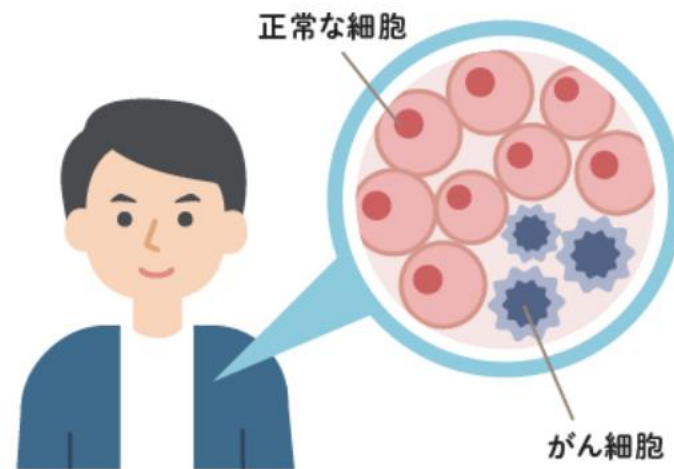
保険適応ですか？ 治療費は高いの？

普通の治療法よりも優れているの？

どこに相談すればいいの？



がんは遺伝子の変化で起こる病気です

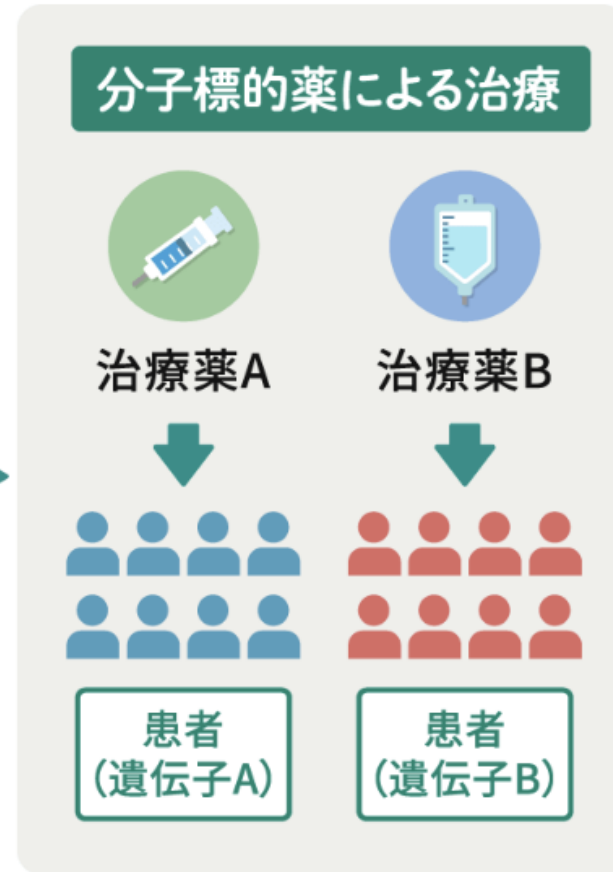


遺伝子の変化の原因——加齢、タバコ・紫外線などの環境要因 >> 遺伝性腫瘍

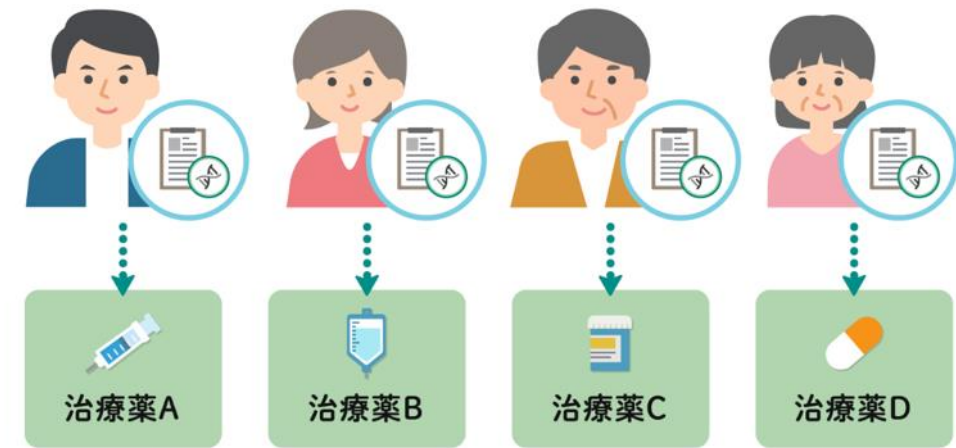
過去



現在

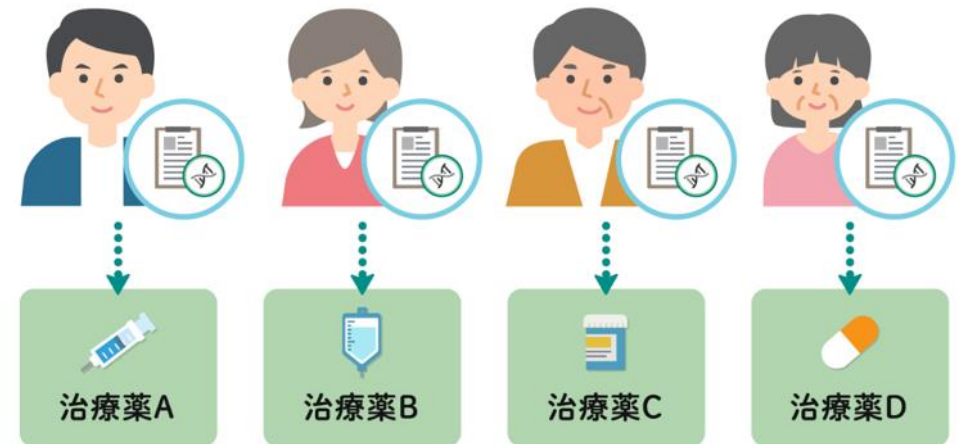
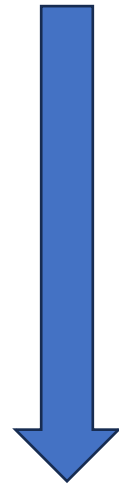


未来



入口

診断



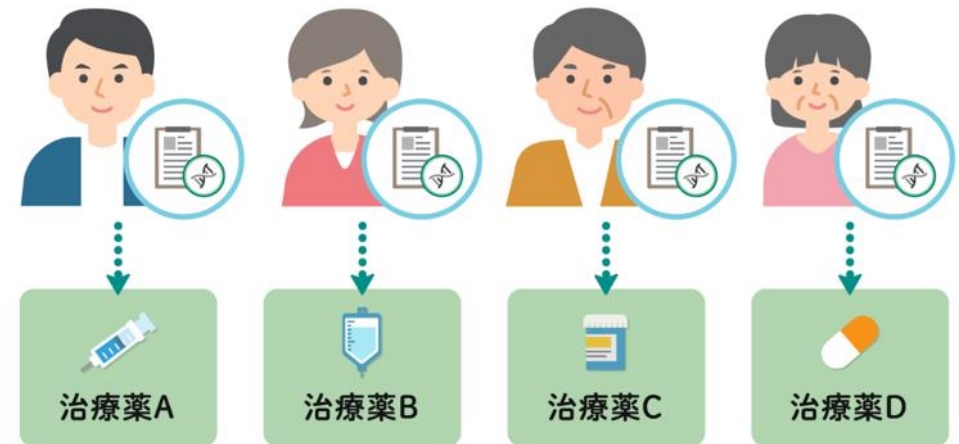
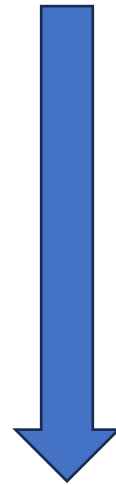
出口

治療

がん遺伝子
パネル検査

入口

診断



分子標的
治療

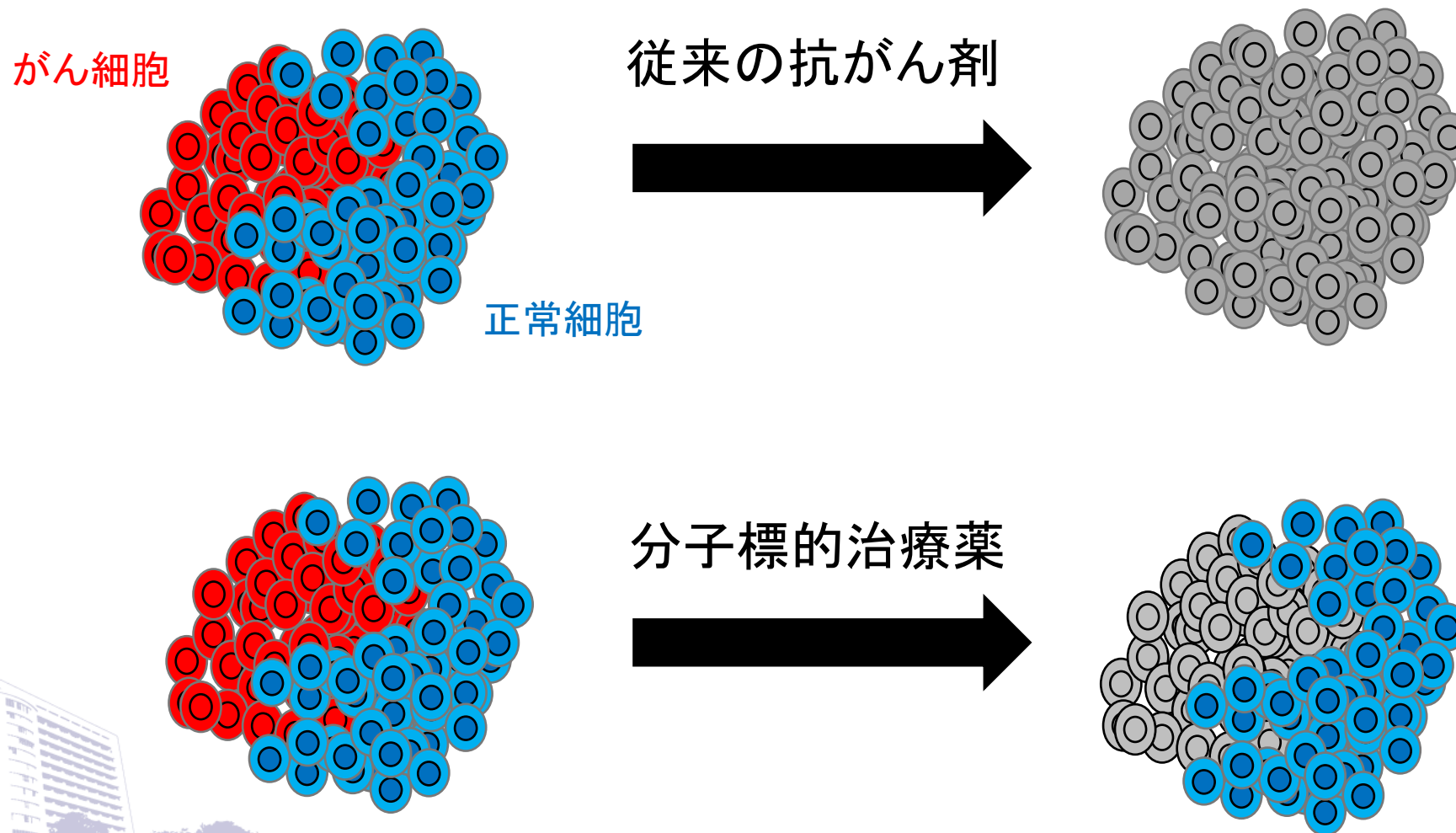
出口

治療

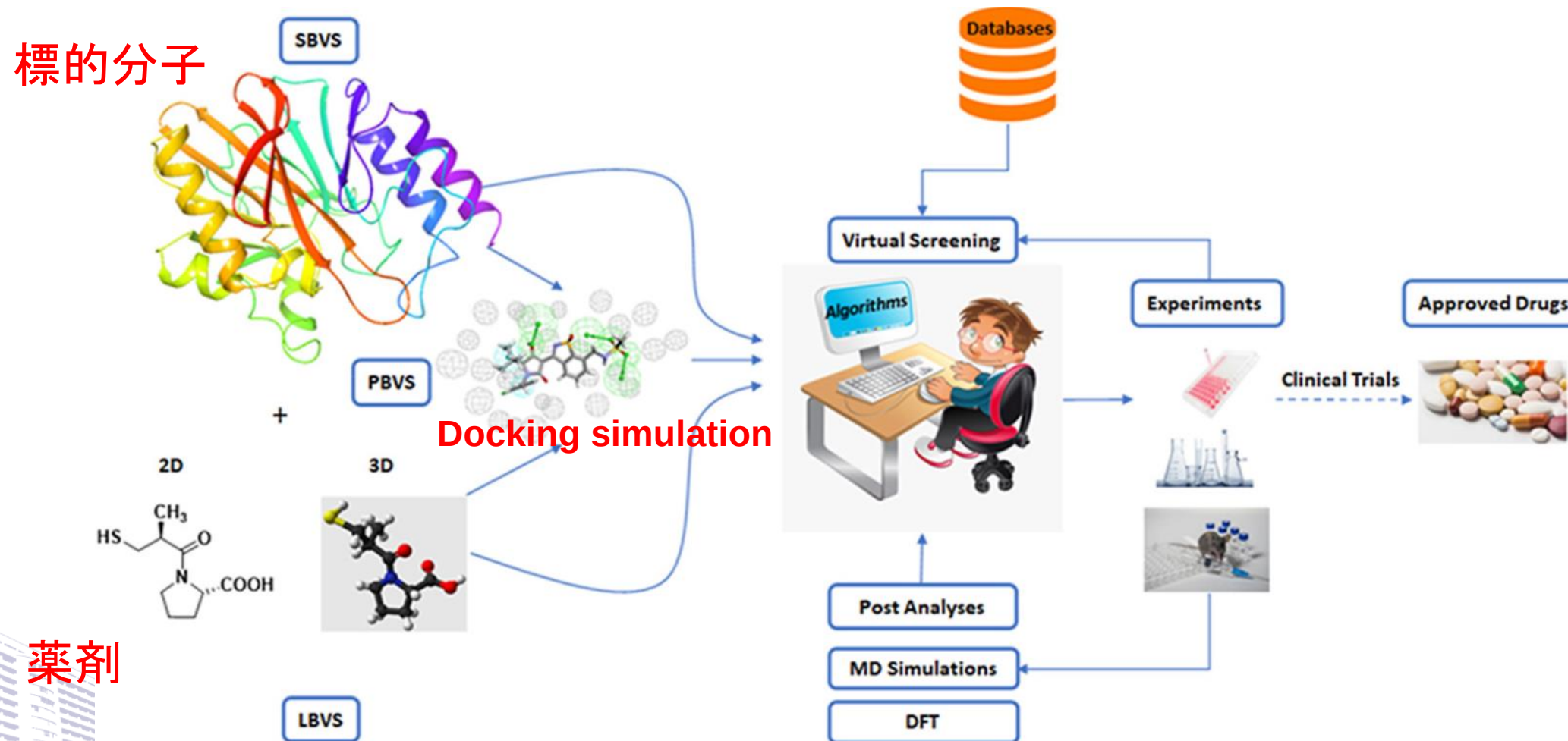
分子標的治療



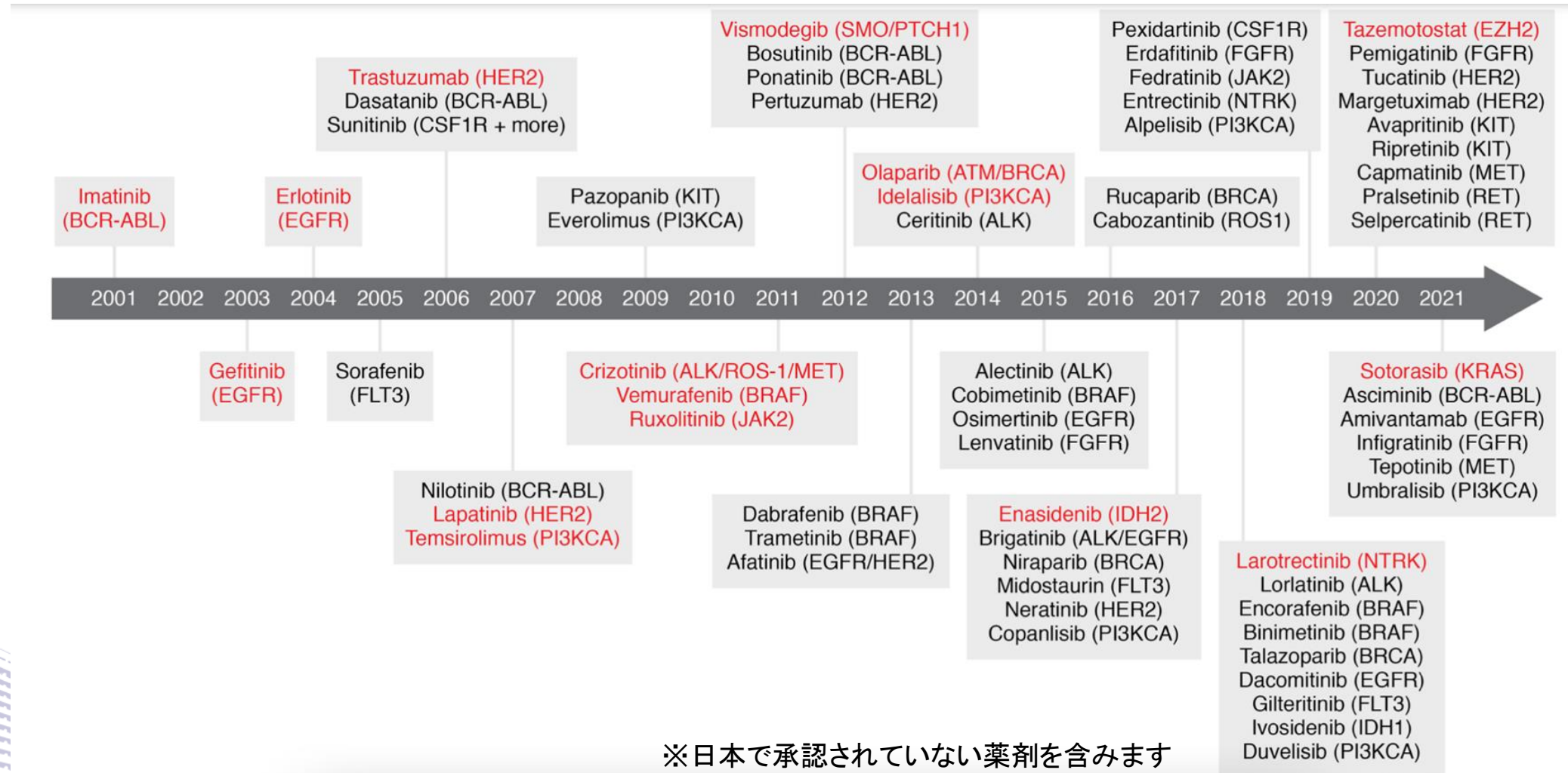
分子標的治療薬は選択的にがんを攻撃できる



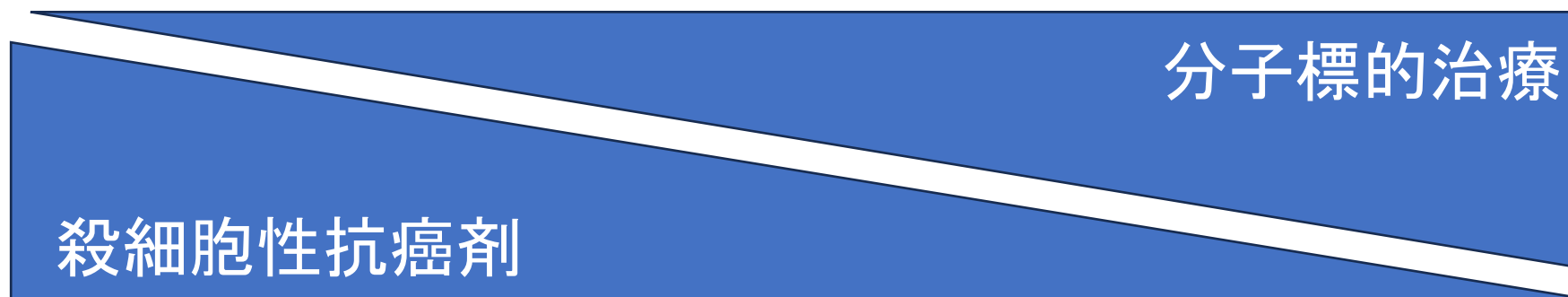
進化する創薬プロセス



分子標的治療の開発は高度に加速化



分子標的治療が主流の時代へ



過去

2000年頃

現在

2020年代

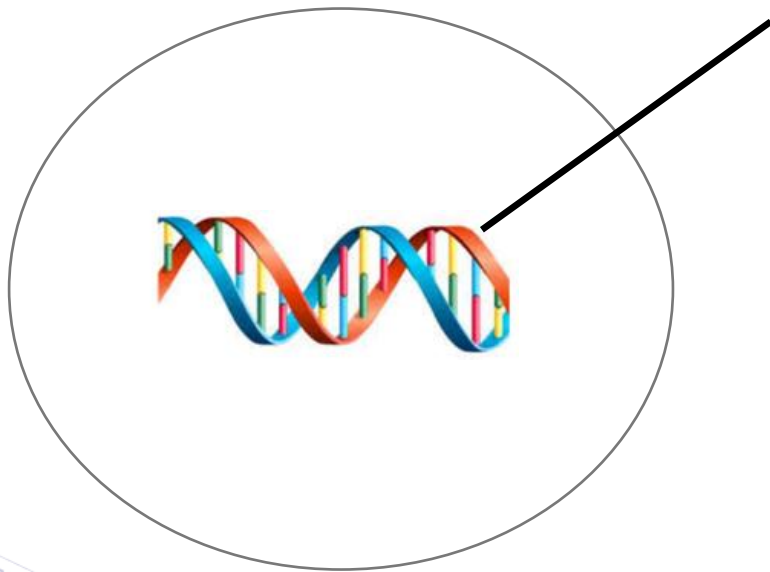
未来

?



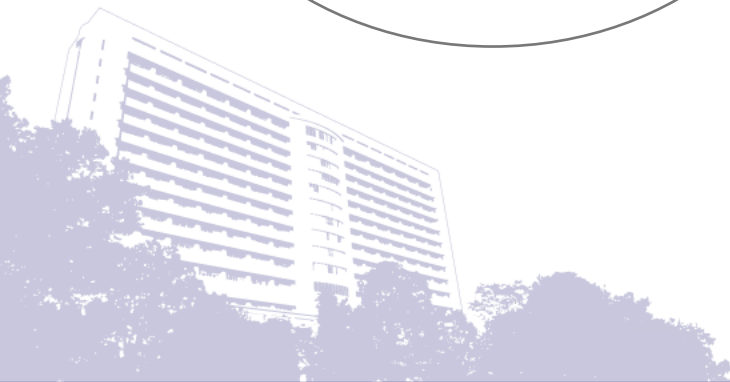
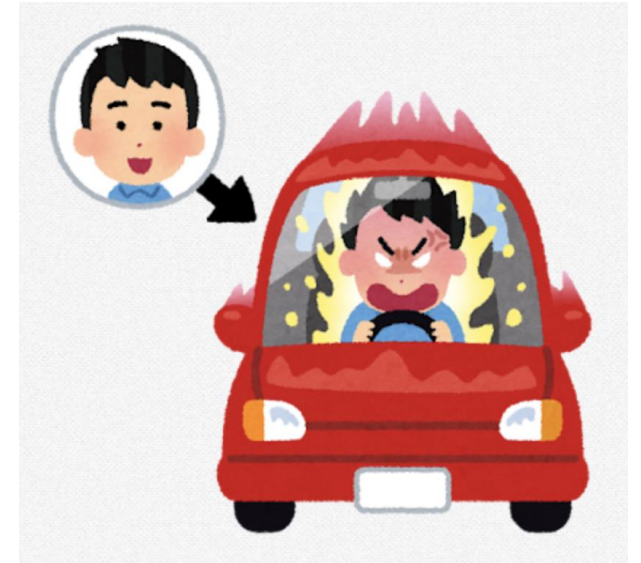
標的遺伝子

約25000個の遺伝子
その一部が、癌の進行に関与



EGFR
RAS
BRAF
:
HER2
など

ドライバー遺伝子





細胞機能の全般的な抑制

従来の抗がん剤

遺伝子異常



細胞増殖



腫瘍増大
浸潤
転移



原因

結果

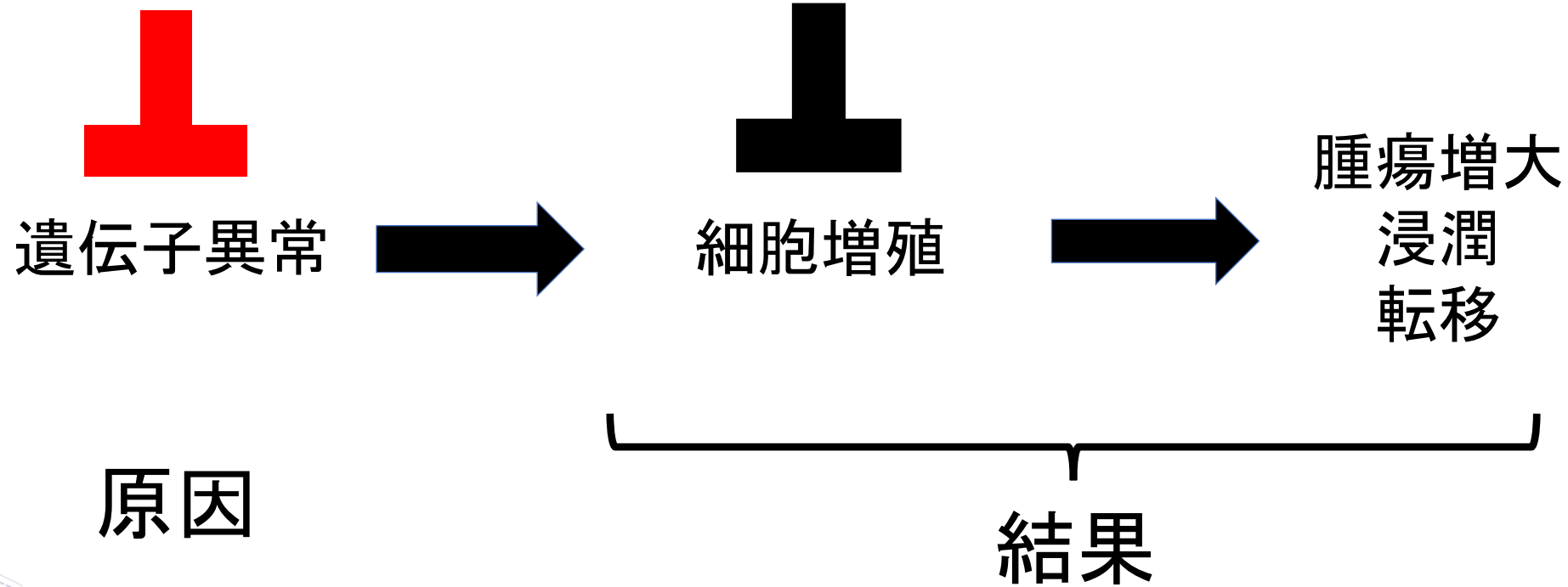


発端となる原因の抑制

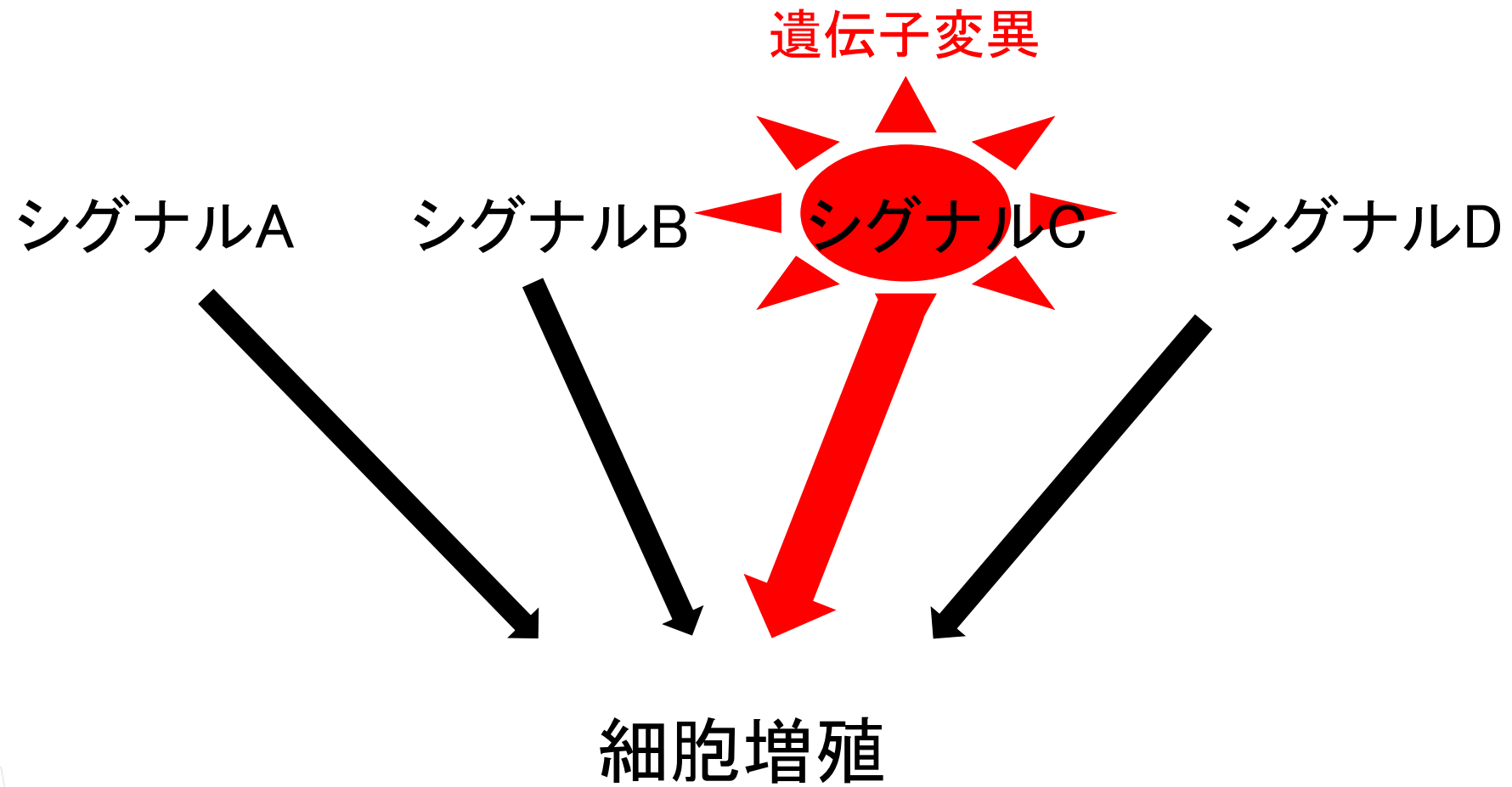
細胞機能の全般的な抑制

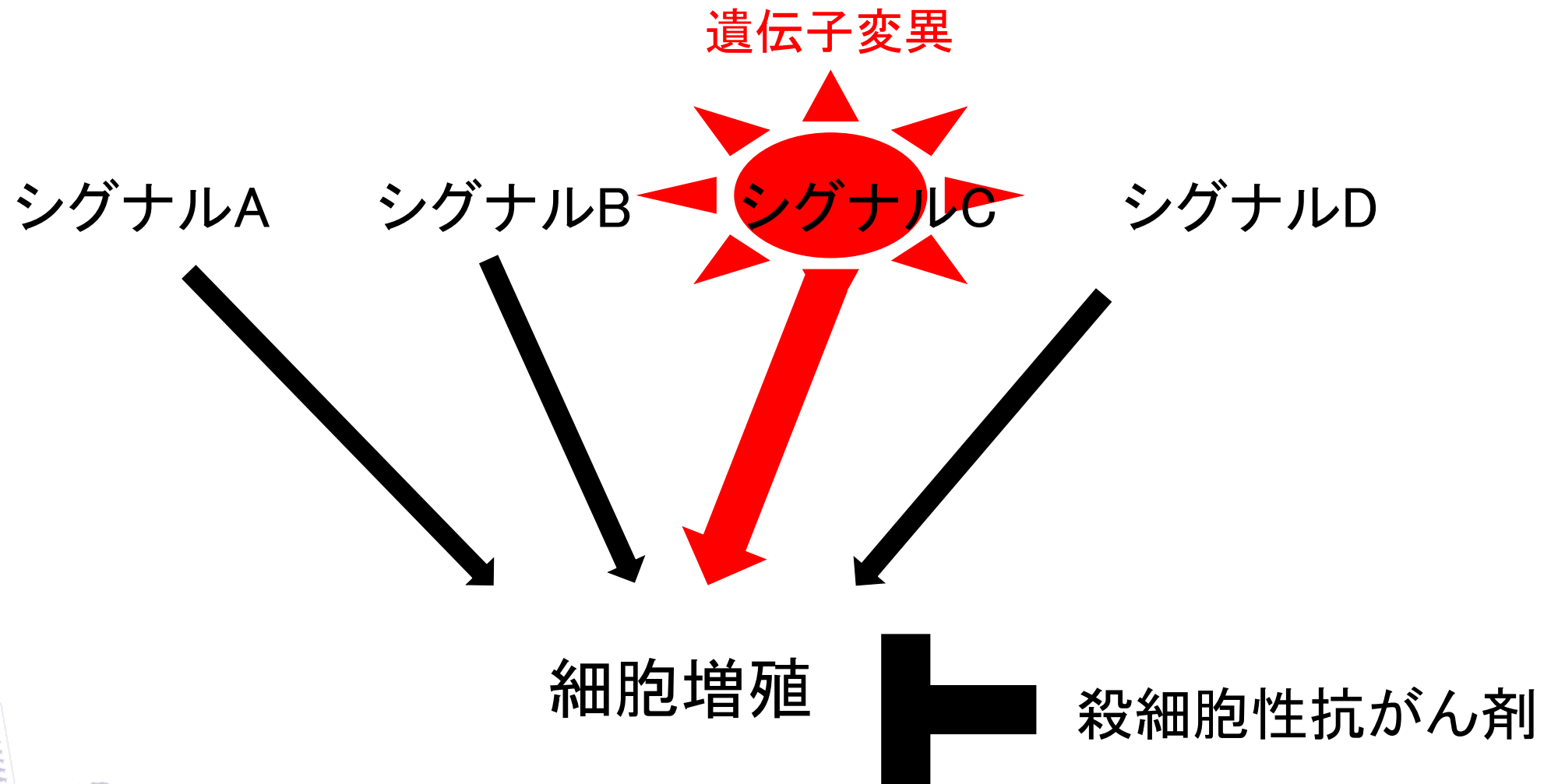
分子標的治療

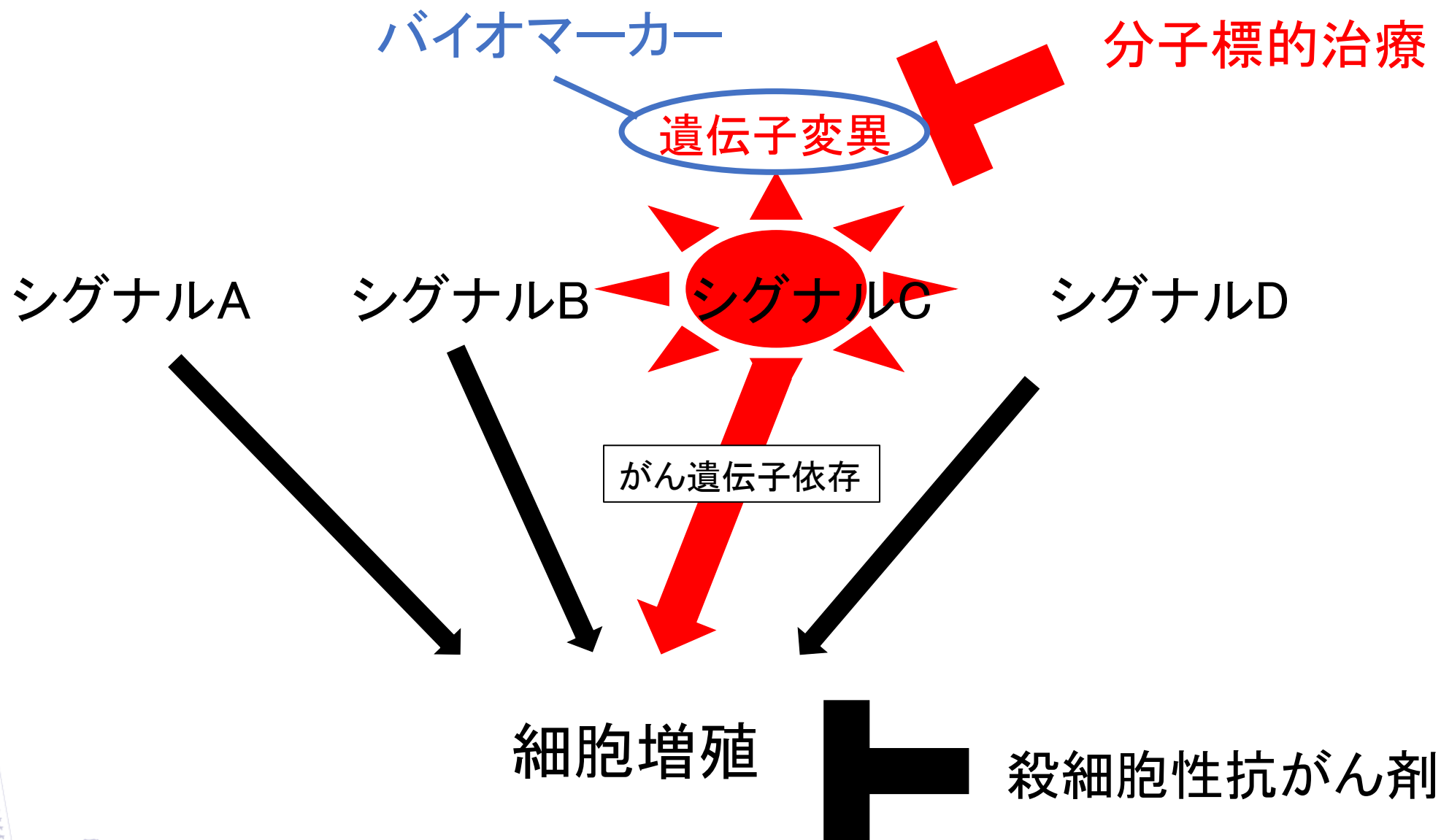
従来のがん剤











ドライバー遺伝子:

がんの発生や進行に直接の役割を果たす遺伝子

分子標的治療:

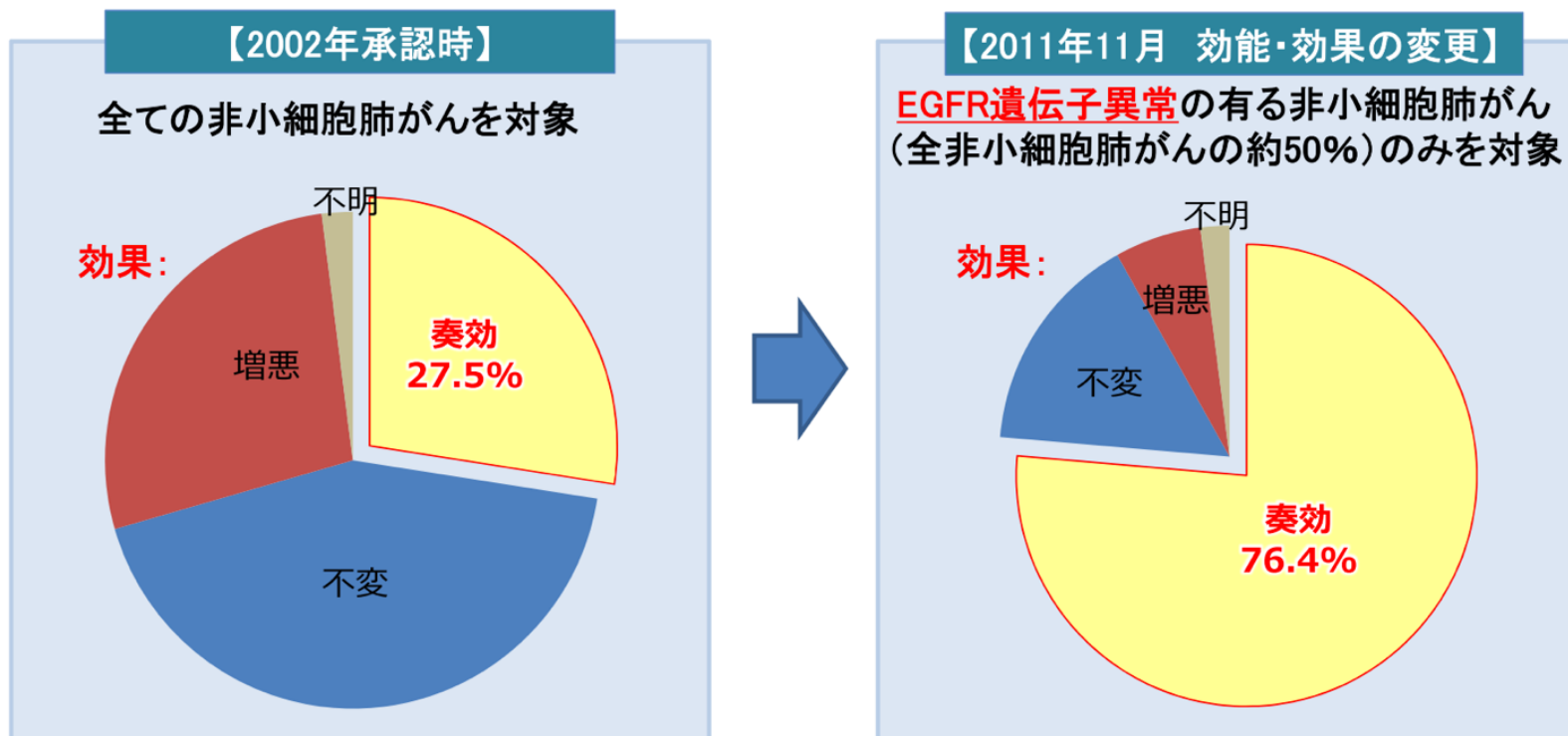
がん遺伝子により産生されるタンパク質やがん周囲の環境を標的として、その働きをピンポイントで抑制することで、がんの進展を妨げる治療

バイオマーカー(狭義):

特定の治療に効果がある患者さんを見分けるための遺伝子変化

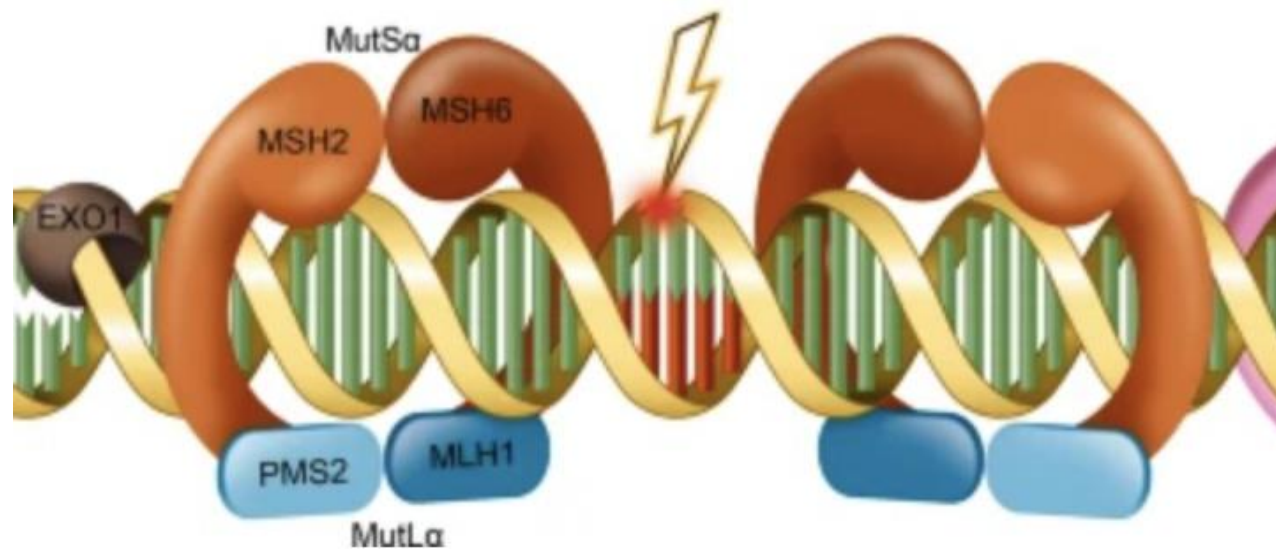


分子標的治療におけるバイオマーカーの重要性



EGFRを標的とするチロシンキナーゼ阻害剤イレッサ(一般名:ゲフィチニブ)の治療成績は、使用する患者さんを限定することで、大きく向上しました。

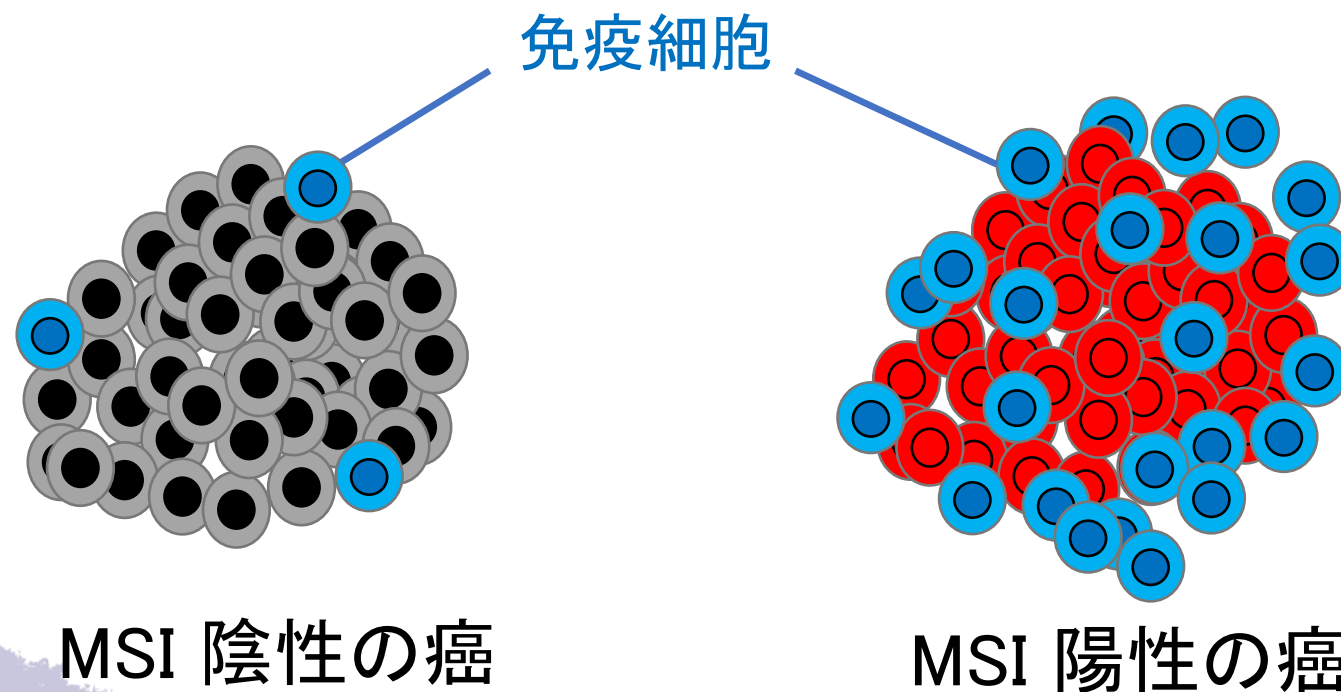
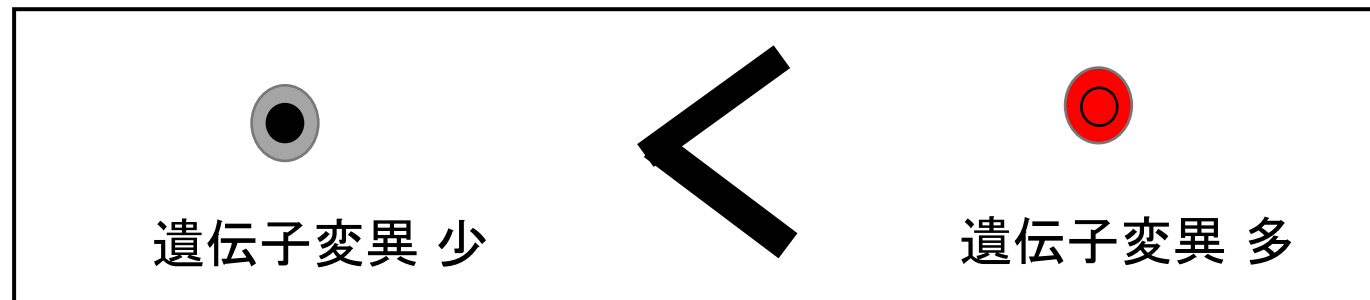
免疫治療(免疫チェックポイント阻害剤)は
高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI陽性)のがんに適応される



DNA修復機構

MSI は、DNA修復遺伝子の異常が原因

マイクロサテライト不安定性 (MSI)



免疫細胞



怪しい….



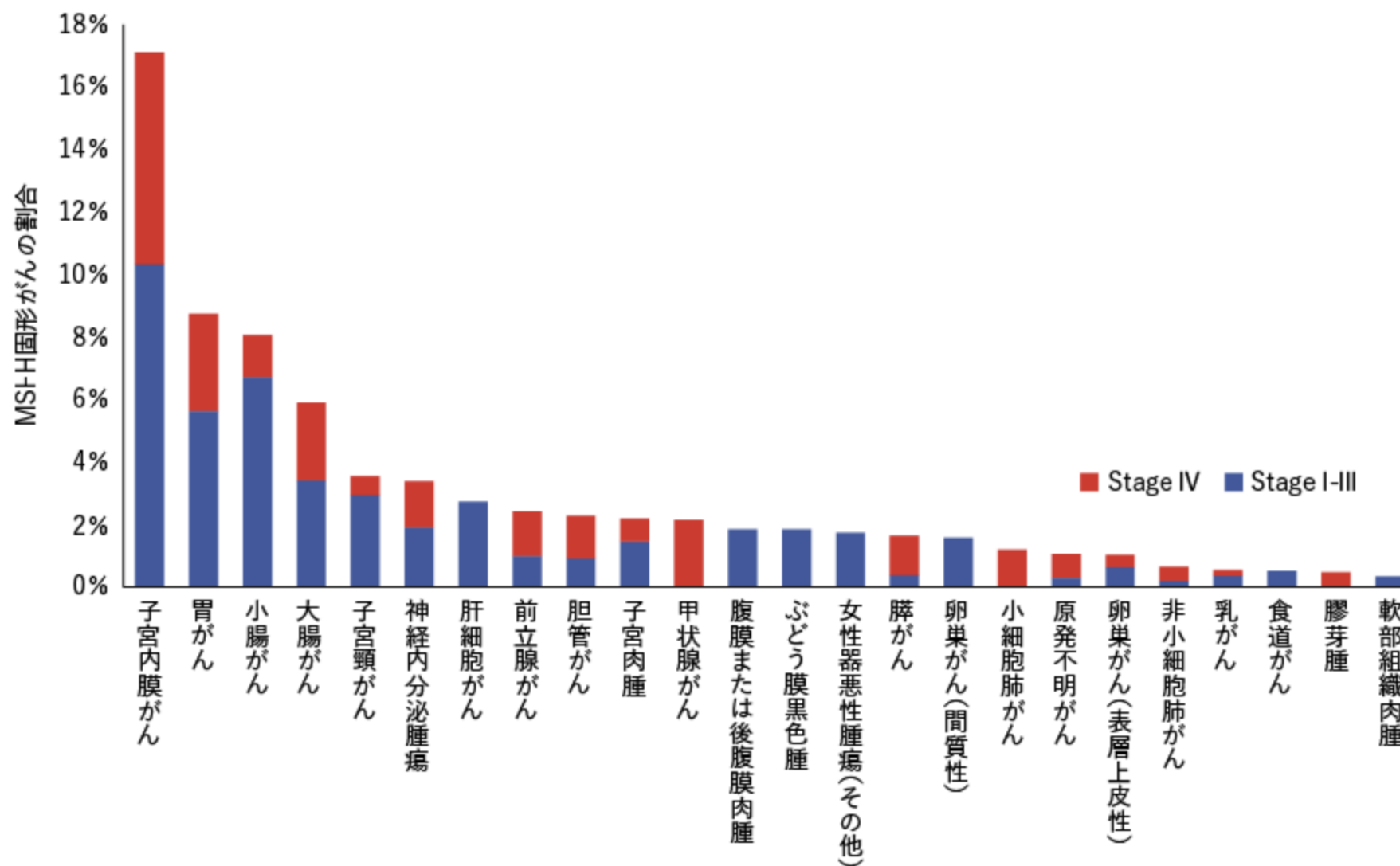
MSI陰性



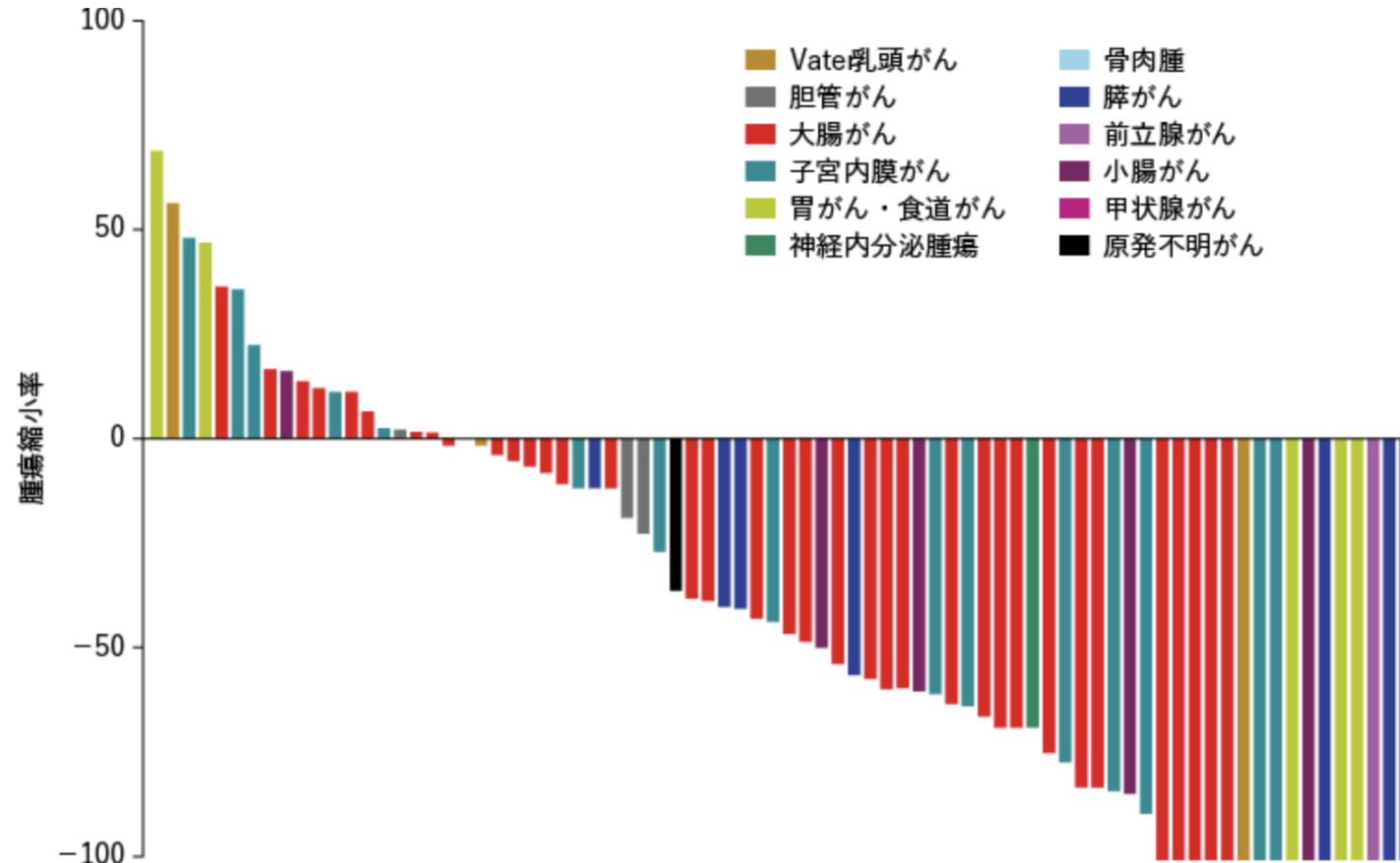
MSI陽性



臓器別 MSI-highの頻度



MSI-highの腫瘍に対し、ペンプロリズマブは高い奏効を示す



全固形がんを対象にペンプ
ロリズマブの有効性・安全
性を探索する第Ⅱ相試験
KEYNOTE-016 試験

奏効割合 (ORR)
53% (95%CI 42-64%)

完全奏効 (CR)
21%

臓器横断的治療

特定の臓器に限定することなく幅広いがん種で適応される薬物療法のこと。異なる臓器に生じたがんでも共通の遺伝子異常を有する場合には、同じ治療薬の効果が期待できることから、従来の臓器特異性を超えた治療として提案される。

- dMMR固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬
- NTRK融合遺伝子陽性固形がんに対するTRK阻害薬
- TMB-H固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬
- BRAF遺伝子変異陽性の固形腫瘍に対するBRAF/MEK阻害剤併用療法
- RET融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対するセルペルカチニブ

その他候補となる遺伝子— BRCA1/2、HER2、FGFR、KRAS G12C、ALK等



がん遺伝子パネル検査

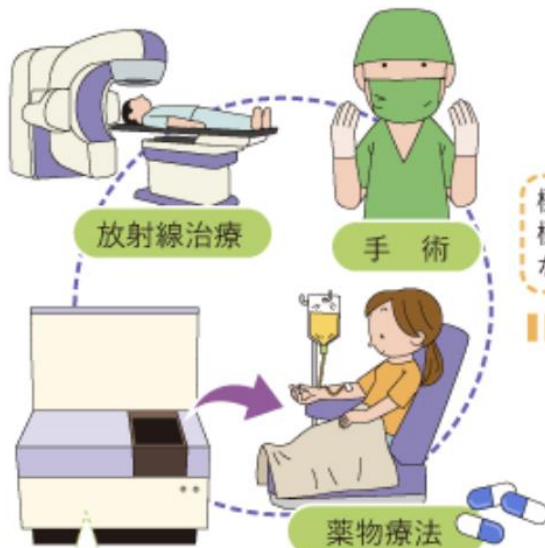


がんゲノム医療とは

標準治療

科学的根拠に基づき、現在利用できる「最良の治療」であることが示され、多くの患者さんに行われることが推奨される治療のこと

標準治療



がん遺伝子検査

肺がん、大腸がん、乳がんなどの一部のがんでは、医師が必要と判断した場合に、1つまたは少数の遺伝子を調べて診断することや、検査結果をもとに薬を選ぶ治療が行われています。

がんゲノム医療

ゲノム情報に基づく
薬物療法
(臨床試験など)

標準治療がないがん
標準治療が終了した
などの場合

がん遺伝子パネル検査

主にがんの組織を用いて多数の遺伝子を同時に調べ、検査結果をもとに治療できることがあります。

がんゲノム医療

主にがんの組織を使って多数の遺伝子を同時に調べる「**がん遺伝子パネル検査**」によって、一人一人の癌の遺伝子の変化や生まれ持った遺伝子の違いを解析し、個々のがんの状態に合わせた治療を行う個別化医療

がん遺伝子パネル検査

<対象>

「**標準治療がない**固形がん患者さん又は局所進行若しくは転移が認められ**標準治療が終了となった**固形がんの方(終了が見込まれる者を含む。)であり、本検査施行後に**化学療法の適応となる可能性が高い**と主治医が判断した患者さん

<方法>

腫瘍細胞又は血液を検体とし、100以上のがん関連遺伝子の変異等を検出するがんゲノムプロファイリング検査を用いて行う。**患者さん1人につき1回**

20210714【中医協総-1】医療機器の保険収載について

厚生労働省 保医発0531第1号 令和元年5月31日

疑義解釈資料 令和元年8月26日

を元に作成

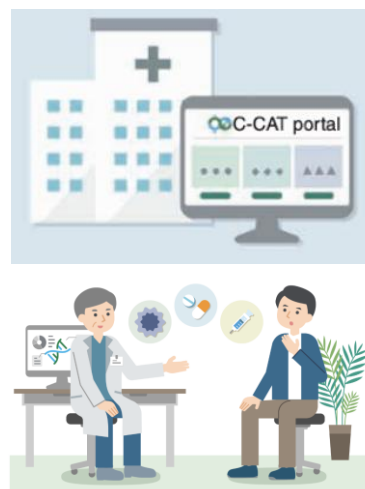


保険適応のあるがん遺伝子パネル検査

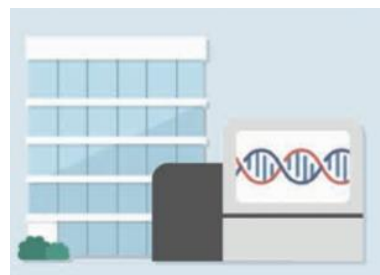
	OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	GenMineTOP® がんゲノムプロファイリング システム	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル
遺伝子数	124(DNA)	324(DNA)	737(DNA) /455(RNA)	324(DNA)	74(DNA)
保険点数	56000点	56000点	56000点	56000点	56000点
検査検体 *枚数は目安	・FFPEブロックからの未染スライド(5μm 10枚*) ・全血2mL(EDTA-2K)	・FFPEブロックからの未染スライド(5μm 10枚*)	・FFPEブロックからの未染スライド(5μm 16枚*) ・全血2mL(EDTA-2K)	・分離血漿 - セルフリーDNA抽出用採血管 (Roche) 8.5mL 2本	・分離血漿 - Streck 採血管 (Cell-Free DNA BCT CE) (ベリタス)10mL 2本
検査結果	・塩基置換、挿入/欠失(124) ・コピー数異常(124) ・遺伝子再構成(13) ・TMBスコア ・MSIの判定結果	・塩基置換、挿入/欠失(324) ・コピー数異常(324) ・遺伝子再編成(36) ・TMBスコア ・MSIの判定結果	・塩基置換、挿入/欠失(737) ・コピー数異常(737) ・融合遺伝子(455) ・エクソンスキッピング(5) ・TMBスコア ・遺伝子発現量解析(27)	・塩基置換、挿入/欠失(324) ・遺伝子再編成(324)	・塩基置換、挿入/欠失(74) ・コピー数異常(18) ・融合遺伝子(6) ・MSIの判定結果
コンパニオン 診断・検査項目 (PMDAコンパニオン診断薬等の情報より)	FGFR2融合遺伝子	FGFR2融合遺伝子, KRAS/NRAS遺伝子変異, マイクロサテライト不安定性, ALK融合遺伝子, EGFR遺伝子変異, MET遺伝子エクソン14スキッピング変異, ROS1融合遺伝子, NTRK1/2/3融合遺伝子, BRAF遺伝子変異, ERBB2コピー数異常, BRCA1/2遺伝子変異	—	ALK融合遺伝子, EGFR遺伝子変異, MET遺伝子エクソン14スキッピング変異, ROS1融合遺伝子, NTRK1/2/3融合遺伝子, BRCA1/2遺伝子変異	マイクロサテライト不安定性, HER2遺伝子変異, KRAS G12C遺伝子変異
生殖細胞系列 報告対象遺伝子	・シーケンスレポート: 124遺伝子 ・サマリーレポート: 19遺伝子(APC, BRCA1, BRCA2, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF2, PALB2, PMS2, PTEN, RB1, RET, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL)	—	・40遺伝子	—	—

がん遺伝子パネル検査の流れ

説明・同意



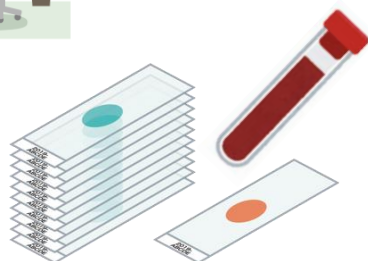
検査会社
で検査



結果を検討
治療推奨



主治医による
説明

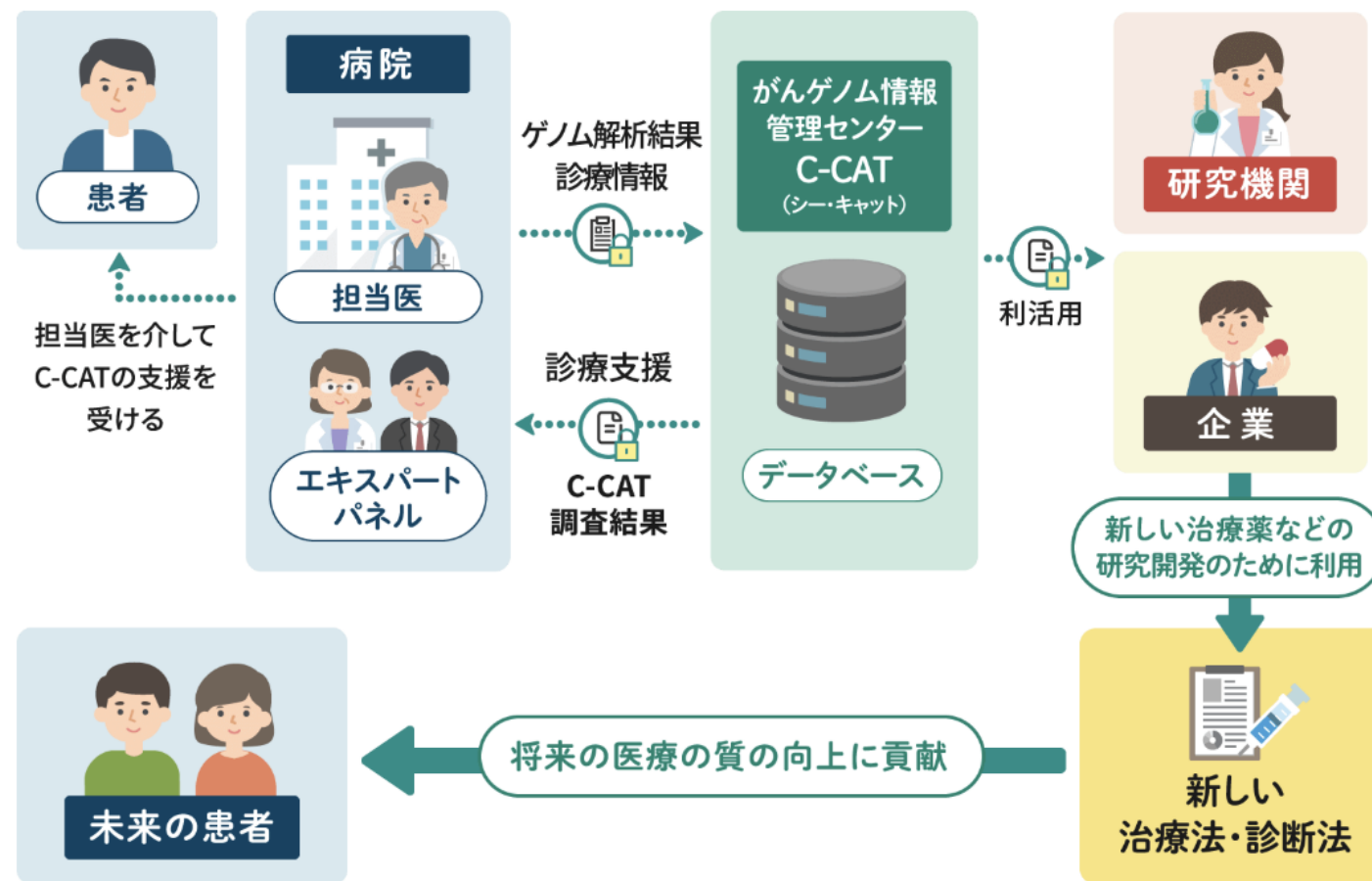


サンプル提出



エキスパートパネル

ゲノムデータは集められて、今後の研究や治療開発に利用されます



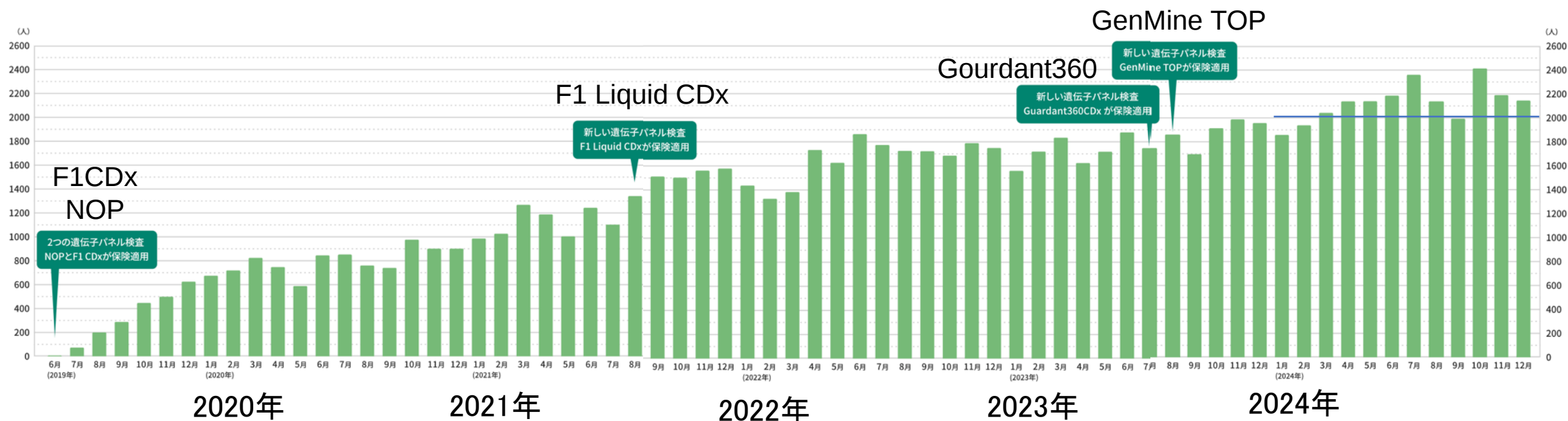
C-CAT (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)
がんゲノム情報管理センター

遺伝子パネル検査の例

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B or WTX)	APC	AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1
AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2	BTK	CALR	CARD11	CASP8
CBFB	CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)	CD70	CD79A	CD79B	CDC73	CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A
CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R	CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1	DDR2
DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EMSY (C11orf30)	EP300	EPHA3	EPHB1	EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRFI1	ESR1	EZH2	FANCA	FANCC
FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12	FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3
FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3	GATA4	GATA6	GID4 (C17orf39)	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3-3A (H3F3A)	HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	ID3
IDH1	IDH2	IGF1R	IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT
KLHL6	KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1	MERTK
MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11 (MRE11A)	MSH2	MSH3	MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88	NBN	NF1	NF2
NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPM1	NRAS	NSD2 (WHSC1 or MMSET)	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5
PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA	PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2	POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A
PRKCI	PRKN (PARK2)	PTCH1	PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL
RET	RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA 4	SMARCB 1	SMO	SNCAIP	SOCS1	SOX2
SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU	SYK	TBX3	TEK	TENT5C (FAM46C)	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF1 4	TP53	TSC1	TSC2
TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WT1	XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703											

塩基置換、挿入/欠失、及びコピー数異常を検出する全エクソン領域を解析対象とする遺伝子

がん遺伝子パネル検査実施状況(全国)

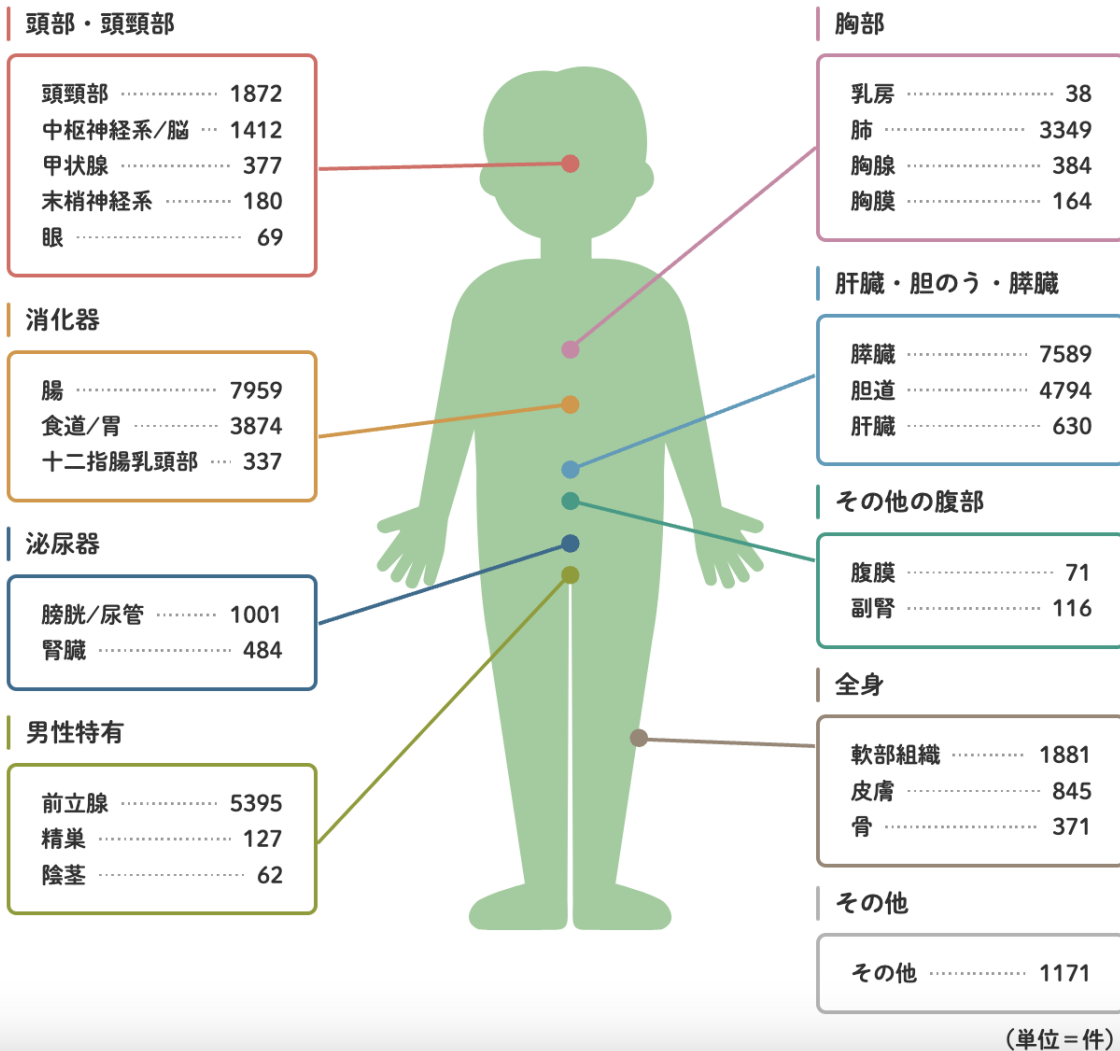


93,814人(～2024年12月)

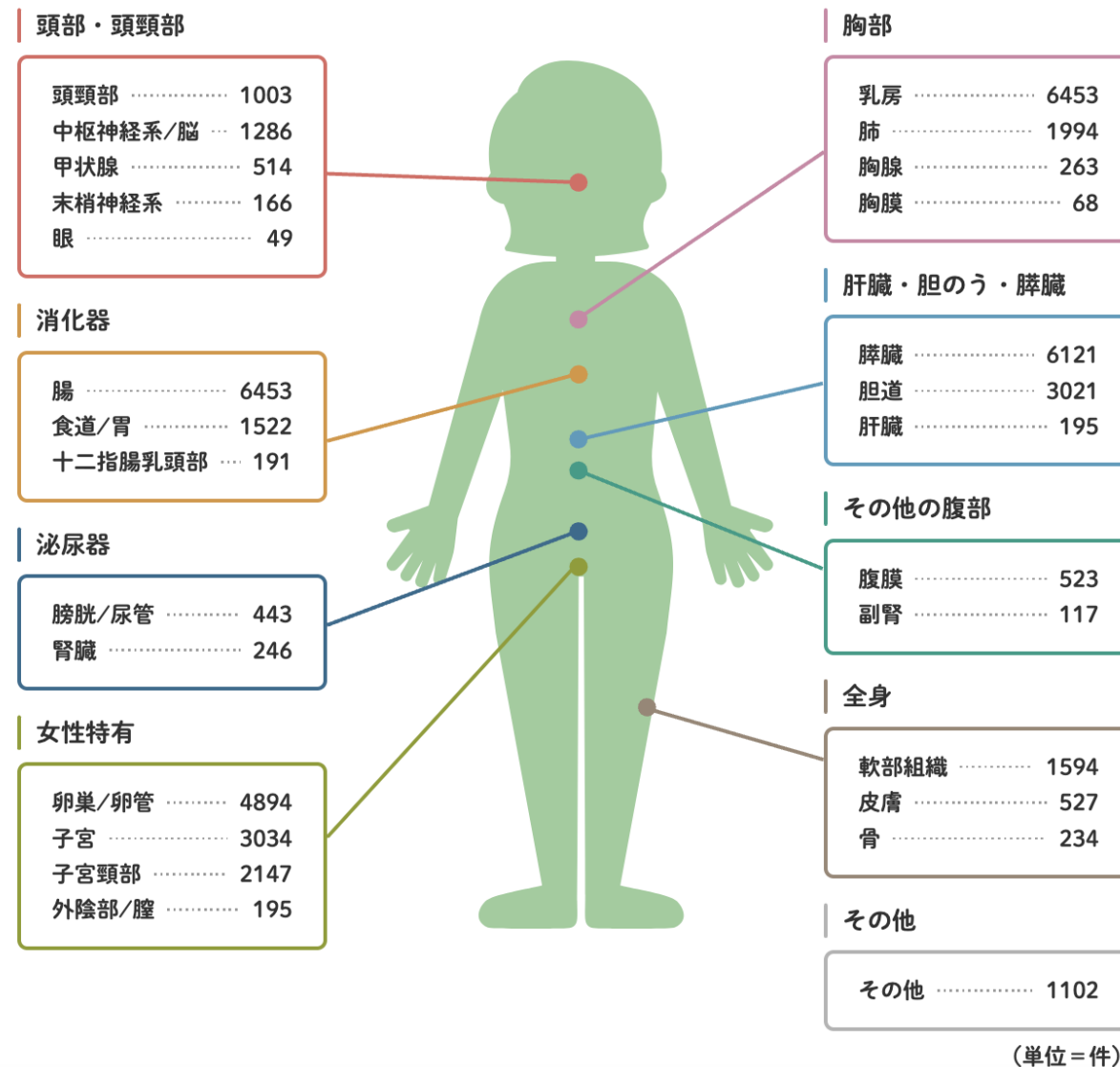
年間 約25000人 / 年間がん死亡数約38万人 (2023年度) = 6.5%

がん遺伝子パネル検査実施状況(臓器別)

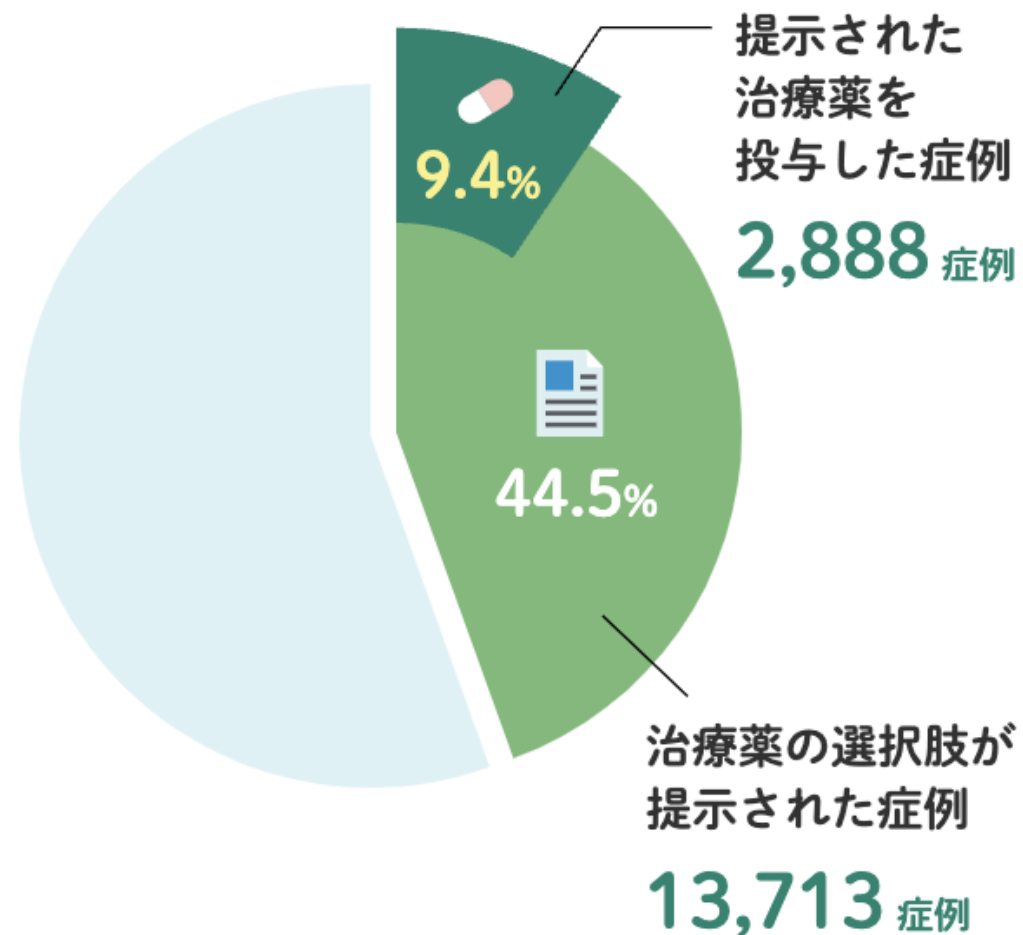
男性



女性



新たな治療の提案がされ、治療に結びつくことがあります



遺伝性腫瘍がわかる場合があります



遺伝カウンセリング

生まれもった遺伝子の違いが原因で、「がん」になりやすい体質を持っている場合があります、「遺伝性腫瘍」と呼びます。この体質は次の世代に受け継がれます。遺伝性腫瘍が疑われたり、判明した場合は、遺伝カウンセリングでご相談させていただくことができます。

がん遺伝子パネル検査を受けられる病院

<大阪府>

大阪市立総合医療センター
 大阪赤十字病院
 関西医科大学附属病院
 大阪大学医学部附属病院
 大阪公立大学医学部附属病院
 大阪急性期・総合医療センター
 大阪労災病院
 堺市立総合医療センター
 市立豊中病院
 大阪国際がんセンター
 大阪医療センター
 市立東大阪医療センター
 近畿大学病院
 大阪南医療センター
 市立岸和田市民病院

<兵庫県>

神鋼記念病院
 神戸市立医療センター中央市民病院
 兵庫県立尼崎総合医療センター
 関西労災病院
 姫路赤十字病院
 兵庫医科大学病院
 兵庫県立がんセンター
 加古川中央市民病院
 神戸大学医学部附属病院
 兵庫県立こども病院

<奈良県>

天理よろづ相談所病院
 奈良県立医科大学附属病院
 市立奈良病院
 奈良県総合医療センター
 近畿大学奈良病院

2024年1月1日現在

がんゲノム医療中核拠点病院	13施設
がんゲノム医療拠点病院	32施設
がんゲノム医療連携病院	230施設

実際のレポート(模擬症例) (1/2)

エキスパートパネルのコメント					
■レポート品質 検査会社が定めた品質管理評価基準を満たしていました。					
■バイオマーカー					
MSI status:	MSS				
TMB score:	5.83	変異/Mb	TMB status:	low	
■疾患関連遺伝子 BRAF, ERBB2, NRAS に遺伝子変異を認めませんでした。					
■臨床的意義を有する遺伝子変異(バリエント) KRAS A59E / PIK3CA H1047R / MSH2 ○○ / TP53 W146*					
VUS(臨床的意義不明の変異:variant of uncertain significance)については、検査会社からの解析レポートをご参照ください。					
■遺伝子変異に紐づく薬剤情報					
ターゲット	候補薬剤	エビデンスレベル (3学会/C-CAT)	国内承認	FDA承認	
KRAS A59E	セツキシマブ/ パニツムマブ	R1	—	—	
PIK3CA H1047R	Alpelisib	C	承認なし	他癌種	
PIK3CA H1047R	alpelisib + fulvestrant	C	承認なし	他癌種	
PIK3CA H1047R	エベロリムス	C	他癌種	他癌種	
KRAS A59E KRAS/NRAS 遺伝子変異を有する大腸がんに対しては、抗EGFR抗体(セツキシマブ、パニツムマブ)が抵抗性を示すという強いエビデンスがあります。					
PIK3CA H1047R PIK3CA遺伝子変異を有するホルモン陽性乳がんに対してPI3K阻害剤のAlpelisibが感受性を示すことが報告され、FDA承認されています(本邦未承認)。またPIK3CA遺伝子変異を有するホルモン陽性もしくはHER2陽性乳がんに対してmTOR阻害剤であるEverolimusは中等度のエビデンスを有します。					

実際のレポート(模擬症例) (2/2)

エキスパートパネルのコメント

■ 遺伝子変異に紐づく治験・臨床試験情報

ターゲット	候補薬剤	試験番号	癌種	実施施設	試験リンク
MSI stable	ABBV-151/Budigalimab	JapicCTI-194803/jRCT2080224727	局所進行又は転移性固形癌	施設名なし(アッヴィ 合同会社/くすり相談室/0120-587-874)	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224727
PIK3CA H1047R	everolimus	jRCTs031190104 (受け皿試験)	固形腫瘍	北海道大学病院-----/国立がん研究センター中央病院	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190104
KRAS A59E	LUNA18	NCT05012618/jRCT2031210282	RAS遺伝子異常を有する固形癌 固形癌	国立がん研究センター中央病院/国立がん研究センター東病院/	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210282
MSH2 ○○	INCB099280	jRCT2031220663/NCT04242199	進行固形癌	国立がん研究センター東病院/国立がん研究センター中央病院/	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220663

対象となるマーカーであっても適格となるバリエーションなどが試験によって異なることもあります。また前治療歴などによっては適格にならないこともあります。実際の適格性、募集状況などは、試験実施者等にお問い合わせください。

■ 遺伝性腫瘍に関連する遺伝子

MSH2 ○○

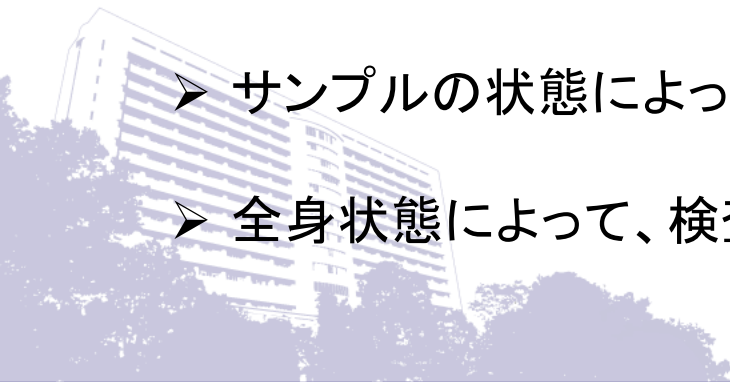
MSH2はリンチ症候群の関連遺伝子とされています。FoundationOne CDx検査は腫瘍部組織のみが対象であり、非腫瘍部でのバリエーションの有無はわかりません。遺伝性腫瘍の診断のためには確認検査の提示が推奨されます。臨床症状、家族歴などについてもご確認のうえ、遺伝カウンセリング含め遺伝子診療部への相談をご検討ください。

■ 補足コメント

jRCTs031190104 (受け皿試験)については、大阪大学医学部附属病院でも実施中です。標準治療や治験がなく薬物療法の対象となる場合にご検討ください。ただし、エベロリムスの申請には、企業内での審議が必要となります。

がん遺伝子パネル検査 まとめ

- 特定の病院で受けることができる保険適応の検査です。
- 標準治療がない、もしくは終了（見込み）の患者さんが対象です。（主治医にご相談ください）
- 遺伝性腫瘍が判明する可能性があります。
- 費用に関してご確認ください。
- 結果が出るまでに2ヶ月程度の期間を要します。
- 治療につながる情報が得られないこともあります。
- サンプルの状態によっては、検査がうまく行えない場合があります。
- 全身状態によって、検査が受けられない場合があります。



参考サイト



The screenshot shows the homepage of the C-CAT (Genome Information Management Center) website. The header includes the C-CAT logo and navigation links for 'よく分かるがんゲノム医療とC-CAT', 'C-CATの取り組み', 'C-CAT登録状況', 'よくある質問', and 'C-CAT資料室'. The main content area features a large heading 'よく分かるがんゲノム医療とC-CAT' and a subheading 'TOP > よく分かるがんゲノム医療とC-CAT'. Below this is a photograph of a family (father, mother, and two children) smiling, with the text '遺伝子とがんの関わり' (Relationship between Genes and Cancer) to the right.



The screenshot shows the homepage of the Osaka University Hospital website. The header includes the hospital logo and navigation links for '交通アクセス・駐車場', 'サイトマップ', 'English', and '中文(Chinese)'. The main content area features a large heading 'がんゲノム医療センター' (Genome Medicine Center) and a subheading '診療内容' (Treatment Content). Below this is a photograph of a man in a suit, identified as 'センター長 島津 研三' (Center Director, Shimizu Kenji). The text describes the center's mission to provide comprehensive genome medicine services, including genetic testing and counseling, and mentions the center's location on the 6th floor of the main building.

国立がん研究センター
がんゲノム情報管理センター(C-CAT)
for-patients.c-cat.ncc.go.jp/knowledge/

大阪大学医学部附属病院
がんゲノム医療センター
www.hosp.med.osaka-u.ac.jp