

がんゲノム医療と連携病院としての京都市立病院の役割

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 遺伝診療部)

藤原 葉一郎 坪内 万祐子 森口 喜生 桐島 寿彦
末次 弘実 宮川 昌巳 黒田 啓史 松村 優子
前田 一枝 津久間 聖子 森川 久美

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 薬剤科)

本多 伸二

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 臨床検査技術科)

野田 みゆき

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 事務局)

藤田 尚樹 松尾 尚子

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 地域連携室)

中田 裕人 大原 千明

要 旨

Precision Medicineの一環として、がん患者の遺伝子情報に基づいた最適な治療薬を選ぶ「がんゲノム医療」である。がん組織の遺伝子バリエーションを網羅的に検査する「がん遺伝子パネル検査」が本邦でも利用可能となった。これらのうち主な4つの検査、OncoPrime、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、Guardant 360について、説明比較検討した。しかし最終的に有効と考えられる治療が受けられるのは全体の約10%に過ぎない点と、患者本人だけにとどまらずその血縁者にも影響を及ぼす二次的所見 Secondary Findings, SF と呼ばれる生殖細胞系列のバリエーションがみつかる可能性がある点、に特に注意を払う必要があり、その運用には十分なカウンセリングが不可欠である。当院も2018年11月からがんゲノム連携病院として、中核拠点病院である京都大学病院と協力して、「がん遺伝子パネル検査」を利用したがん治療に携わっている。

(京市病紀 2019; 39(2): 139-143)

Key words : プレジジョンメディシン, がんゲノム医療, 遺伝子パネル検査, がんゲノム連携病院

はじめに

本邦では、昭和56年から「がん」は死因の第一位を占め、現在、生涯の内に約2人に1人はがんに罹患して、3人に1人はがんで死亡する、と推計されている。国民の命と健康に重大な影響を及ぼす「がん」に対して、Precision Medicineの一環として、がん患者の遺伝子情報に基づいた最適な治療薬を選ぶ「がんゲノム医療」を展開すべく、2013年、国立がん研究センター中央病院が、がん組織の遺伝子バリエーションを網羅的に検査する「がん遺伝子パネル検査」としては本邦先駆けとなるNCC オンコパネルをがん患者に応用するTOP-GEARプロジェクト¹⁾を開始した。また同年には、産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業として、がん遺伝子パネルであるOncoPrime[®] Cancer Research Panelを用いたSCRUM-Japan²⁾も開始された。さらに厚生労働省は、2018年2月にはがんゲノム中核拠点病院11施設を、翌3月にはがんゲノム連携病院100施設の指定を公表した。標準的な治療が効かなくなった進行・再発がん、希少がん、原発不明がんを対象に、連携病院は中核拠点病院に患者のがん組織を送って、がん遺伝子パネル検査を依頼し、その検査結果をもとに

(臨床研究や治験も含む)治療薬の選択を討議したうえで患者の治療に当たるものである。

2018年4月からはNCC オンコパネル¹⁾が、引き続いてToday OncoPanel³⁾、OncoPrint Dx Target Test²⁾が、先進医療として開始し、その試験計画概要は、腫瘍組織内のactionableな遺伝子バリエーションを有する患者の割合を求めることで臨床的有用性を検証するものであった。これらとほぼ平行して、自由診療としてのがん遺伝子パネル検査としてOncoPrime⁴⁾やLiquid BiopsyであるGuardant 360⁵⁾も検査市場に参画し、がんゲノム医療は、本邦のがん診断・治療分野に急速に浸透していくことになった。

京都市立病院は、中核拠点病院の一つである京都大学医学部附属病院の連携病院の一つとして2018年11月からがん遺伝子パネル検査を開始し、ほぼ毎週開催されているエキスパートパネル(がん遺伝子パネル検査の結果に基づいて治療薬の選択を討議する場)にWeb配信の形で参加している。

Precision Medicine

プレジジョン・メディシン（精密医療）とは、「患者の個人レベルで最適な治療方法を分析・選択し、それらを施すこと。最先端の技術を用い、細胞を遺伝子レベルで分析し、適切な薬のみを投与し治療を行うこと」⁶⁾とされている。元々は、「Personalized Medicine 個別化医療」と称されていたものが、米国オバマ大統領が2015年1月20日の一般教書演説（表1）のなかで「我々の健康を維持するため必要な個別化情報に全ての国民がアクセスするための新しいprecision medicine initiativeを立ち上げる」と述べたことに始まり、特にがん患者に対するがんゲノム医療を示す際に用いられるようになった。

臓器別・組織別診断と治療からコンパニオン診断へ、そして網羅的遺伝子検査へ

従来、悪性疾患の治療、特に化学療法は、臓器別・組織病理学的診断に基づいて決定されていた。例えば、婦人科悪性疾患のひとつである子宮内膜癌は、原発巣を含めた手術摘出が治療の大原則であるが、摘出組織の病理学的所見から、（場合によっては免疫染色も行った上で）子宮体癌取扱い規約（第4版2017年）⁷⁾に基づき診断名が決められ、分化度や組織型、進行期により、子宮体がん治療ガイドライン（2018年版）⁸⁾に示された標準治療としてAP（adriamycin+cisplatin）療法やTC（paclitaxel+carboplatin）療法が術後補助療法として施行されていた。

しかし、2018年12月に、局所進行もしくは転移が認められた標準治療が困難な固形がんに対して保険適用となったマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability: MSI）検査は、組織横断的に子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、前立腺癌などに適用された。MSI検査は、ヒトゲノム上で同じ塩基配列を繰り返すマイクロサテライト領域での反復回数の誤りを修復する、DNAミスマッチ修復機能の欠損を探知するもので、この欠損が高頻度の場合にMSI-Highと診断され、免疫チェックポイント阻害薬であるペンプロリズマブの効果が癌種横断的に期待され、がん組織の遺伝子レベルでの分析ががん治療に結びついた一例である。このように、遺伝子バリエーションに起因した異常蛋白をターゲットとする分子標的薬の使用適応を決定するコンパニオン診断検査は、2019年6月の段階で、前述のMSI検査や、乳癌・卵巣癌に対する分子標的薬の一つでPARP阻害剤であるオラパリブの適応を決めるBRACAnalysis診断システム⁹⁾などを含めて17種類が保険適応となっている。

表1 オバマ大統領一般教書演説（2015年1月20日）

Tonight, I'm launching a new **Precision Medicine Initiative** to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier. I want the country that eliminated polio and mapped the human genome to lead a new era of medicine — one that delivers the right treatment at the right time.
今夜、私は、がんや糖尿病などの病気の克服を実現化し、我々の健康を維持するために必要な個別化情報にすべての国民がアクセスするための新しい「Precision Medicineイニシアチブ」を立ち上げる。ポリオを克服し、ヒトゲノムを解き明かした米国が、新しい時代の医療—適切な時に適切な治療を患者に届ける医療—をけん引することに期待する。

しかし、コンパニオン診断における一つ一つの遺伝子変異の解析は時間がかかり、適切な治療薬剤にたどり着くまでには複数のコンパニオン診断を経なければならなかったが、次世代シーケンサー（next generation sequencer: NGS）の開発によって、これら複数の遺伝子変異を、同時に網羅的に検査することが可能になった。

遺伝子パネル検査

複数の遺伝子バリエーションを、同時に網羅的に検査可能となった「がんマルチ遺伝子パネル検査」は、現在複数のものが使用可能であるが、これらのうち主な4つの検査、OncoPrime⁴⁾、OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム¹⁰⁾、FoundationOne[®] CDx (F1CDx) がゲノムプロファイル¹¹⁾、Guardant 360⁵⁾について、それぞれの特徴を比較したものを表2に記す。

OncoPrime⁵⁾は、三井情報株式会社と理研ジェネシス（親会社はSysmex社）により開発され、2015年から国内で初めて臨床ベースで導入された。自由診療であり、223のがん関連遺伝子の検出・解析を行い、17の融合遺伝子が含まれる。結果のレポートには、他のがん遺伝子パネル検査と同様に、提出されたがん組織中に認められたがん遺伝子バリエーション、そのアレル頻度、actionableなバリエーションかどうか、VUS（variant of uncertain significance）かどうか、そのバリエーションに効果が期待される国内での承認済みの薬剤、そのバリエーションを持つ患者を対象とした国内外の臨床試験、国内では承認されていないが海外で承認されている薬剤について報告されている。

OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム¹⁰⁾は、国立がん研究センターとSysmex社が共同開発した国産の遺伝子パネルであり、国内では既に2013年からTOP-GEARプロジェクト¹⁾として、2018年4月からは先進医療として施行されており、多数の日本人のデータが蓄積されている。検出するバリエーション・増幅対象遺伝子は114あり、

表2 各種の「がん遺伝子パネル検査」

検査	OncoPrime ⁴⁾	NCCオンコパネル ¹⁰⁾	F1CDx ¹¹⁾	Guardant 360 ⁵⁾
解析遺伝子数	223	114	324	73
試料	腫瘍組織FFPE	腫瘍組織FFPE+血液	腫瘍組織FFPE	血液
解析場所	USA	日本	USA	USA
複数回の施行	不可	不可	不可	可
結果返却までの期間	1.2ヶ月	20日	約14日	約10日
費用	88万円	56万円	56万円	42万円
診療形態	自費診療	保険診療	保険診療	自費診療
SFとしての遺伝性腫瘍の診断	可能性を指摘	ほぼ確定	可能性を指摘	可能性を指摘
A/ア/ア/アの有無	有(英文/日本語)	ほぼ無(日本語)	有(英文)	有(英文)
コンパニオン診断	不可	不可	可能	不可
C-CATへの登録	不要	必須	必須	不要
TMBの検出	有	有	有	無

FFPE:formalin-fixed, paraffin-embedded, SF:secondary finding 二次的所見
TMB:tumor mutation burden, C-CAT:center for cancer genomics and advanced therapeutics

腫瘍組織と非腫瘍細胞（全血）を用いた検査によって *BRCA1/2* を始めとする生殖細胞系列の遺伝子バリエーション検出によって遺伝性腫瘍の診断が可能であることが、他の3種の検査と異なる点である。また解析が日本でなされることもあり、検査結果が日本語でレポート返却されるという特徴がある。また検査結果は、がんゲノム情報管理センター（center for cancer genomics and advanced therapeutics: C-CAT）¹²⁾への登録が義務付けられている。

FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル¹¹⁾は、米国 Foundation Medicine Inc. (FMI) が開発したもので、現在ロシュ社により米国で主に施行されている。324のがん関連遺伝子の検出・解析、ならびに MSI 検査や腫瘍の遺伝子変異量 (tumor mutational burden: TMB) などのゲノム・バイオマーカーも検出する。また *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *ERBB2* (HER2), *KRAS*, *NRAS* および *BRCA1/2* の遺伝子変異を検出することでコンパニオン診断としての使用も可能としている (2019年6月18日には NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対する ROS1/TRK 阻害剤エヌトレクチニブ投与の際のコンパニオン診断も含まれることになった)。解析結果に加えて、その臨床的意義や治療、耐性、又は予後に関する情報などが付加されるアノテーションレポート (すべて英文) が特徴である。

Guardant 360⁵⁾は、米国 Guardant Health 社によって2014年から開始された検査で、前3者と異なり試料が血液だけである。従って患者にとって侵襲性が低く、手術不能例に対しても施行可能である。がん患者の血液中には、がん細胞から放出された circulating tumor DNA (ctDNA) が cell free DNA (cfDNA) の一部として存在していることが知られており、この微量な ctDNA を解析することによって、その遺伝子バリエーションを検出している。多くのがん患者において、病期の進行と度重なる治療変更に伴って、耐性遺伝子バリエーションの出現など、腫瘍のゲノム情報が刻々と変化していくことが指摘されているが、その時々においてリアルタイムの遺伝子バリエーションを検出することによって、最適な治療薬を選択することが可能になる、とされている。このために、他の3種類の検査と異なって、その施行が複数回可能であるのが大きな特徴である。本邦でも、2017年から、国立がん研究センター東病院呼吸器内科が中心となって肺癌患者を中心に前向き観察研究が開始されている。

これら4つの「がん遺伝子パネル検査」は、当院で運用予定しているものであるが、これら以外にも複数の「がん遺伝子パネル検査」があり、以下に代表的な2つ、Todai OncoPanel³⁾ と PleSSision 検査¹³⁾について記載する。いずれもが腫瘍組織 FFPE を試料とするものである。

Todai OncoPanel³⁾は現存する検査では最大の解析遺伝子数であり、464 遺伝子の DNA パネルに加えて、463 遺伝子の RNA パネルを搭載していることが大きな特徴である。がん関連遺伝子のバリエーション、遺伝子増幅 (欠失) のみならず、広く融合遺伝子の検出も可能となっており、様々ながん種での遺伝子バリエーションを検出することによって治療に結びつけることが可能とされている。その臨床

的意義づけは、独自の知識データベース T-CanBase を使用してエキスパートパネルで利用している。

PleSSision 検査¹³⁾は、160 遺伝子を調べるもので、すべてのがん患者が、初回診断時から遺伝子プロファイルに基づく治療戦略を立てた上でがんの genotype にマッチした個別化医療を受けるべきであり、そのためにはより簡便で低コストのパネル検査を行う必要があるとするコンセプトに基づいている。癒合遺伝子の検出は出来ない。独自のスコアリング法を用いてがんの発生や悪性化の直接的な原因となるドライバーバリエーションを、スコアの高さから actionable バリエーションと druggable バリエーションと区別をつけて推奨治療を決定している。

これら遺伝子パネル検査によって、がん組織の遺伝子レベルでの分析が治療に結びついて奏効が得られた例もある一方で、検査の際には、従来の検査にはなかった種々の注意すべき点があり、その中でも特に重要なものが以下の2点である¹⁴⁾。

一つは、検査の過程で複数の関門があり、検査によってすべての症例で効果がある薬剤が見つかるわけではなく、最終的に適切で有効であろうと考えられる治療が受けられるのは全体の約10%程度とされている点である。まず最初の資料提出の段階で、組織検体が検査可能な状態であるのかも問題とされ、提出したにも関わらず、資料のホルマリン固定状態が良くなかった場合や、組織内の腫瘍占有体積が少なかった場合は検査が出来ずに返却されてくることもあり得る。特に手術や生検によって摘出した組織を検査に提出する場合の FFPE (formalin-fixed, paraffin-embedded) 固定方法については、ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規定¹⁵⁾に、詳細に記載されており、手術摘出された段階から注意が必要である。また治療薬剤に結びつくような有意な遺伝子バリエーションがほとんどみつからない場合や、見つかった場合でも実際の治療薬物に結びつかない場合があり得る。さらに遺伝子バリエーションに対する治療薬剤が見つかった場合でも、その薬剤が保険適応外であり、自費での薬物処方が必要となることから、費用の面から投与を断念せざるを得ないこともあり得る。

もう一つの注意すべき点は、検査によって二次的所見 Secondary Findings, SF と呼ばれる生殖細胞系列の遺伝子バリエーションが見つかる可能性があることである。生殖細胞系列の遺伝子バリエーションは、すなわち遺伝性腫瘍の発症素因でもあり、本人のみならず、その血縁者にも影響があり (血縁者も同じ遺伝子バリエーションを持っている可能性がある)、検査前には本人への説明のみならず、血縁者にも説明しておくことが必要とされている。特に OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム¹⁰⁾の場合はほぼ確定的に遺伝性腫瘍の診断が可能であることから、施行前の十分な遺伝カウンセリングが必要とされる。前述の MSI 検査ではリンチ症候群が、BRCA 検査では HBOC 遺伝性乳癌卵巣癌症候群である可能性が生じるので、検査前の説明では必ず言及する必要がある。

遺伝子バリエーションに基づいて治療薬を選択する方法は、コンパニオン診断の段階で既に施行されているが、それ

でも治療が著効を示す例もあれば全く効果がない例も存在していた。今回パネル検査にて遺伝子変異に対する予想外の治療薬が見つかったも、その薬物が本当ががん治療として効果があるのかについては現時点では全くエビデンスがなく、C-CAT等での症例の積み重ねから、今後検証していくべき大きな課題であろう。

がんゲノム中核拠点病院と連携病院

2018年、厚生労働省によって指定されたがんゲノム中核拠点病院11施設と、がんゲノム連携病院100施設は、その後、中核拠点病院は変わらないが、連携病院は156施設となった。図1に、京都府における中核拠点病院と6つの連携病院の位置を示す。京都府は南北120kmに広く位置する県であるが、中核拠点病院と6つの連携病院はすべてが京都府のほぼ中央に集中している。隣接する兵庫県、大阪府、奈良県、滋賀県の中核拠点・連携病院が、受診患者をある程度はカバーするとしても、府民のがん患者ががんゲノム医療を希望した場合、すぐにカウンセリングや検査を提供できるとは言い難く、がん患者のゲノム医療を遂行する病院へのアプローチは地理的にも近い方が便利であることは間違いなく、今後の解決すべき問題であろう。現在、エキスパートパネルがWeb会議の形で開催されており、今後もこの傾向は続くであろうことから、京都府民により平等にがんゲノム医療を提供するためにも、京都府北部と南部の病院が積極的に連携病院として参加していくことが必要かと思われる。

上記内容は、2019年3月9日にメルパルク京都で開かれた第29回京都市立病院地域医療フォーラムで発表した。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター中央病院ホームページ：網羅的遺伝子検査の院内臨床研究「TOP-GEAR (トップギア) プロジェクト」について



図1 京都府内の中核拠点病院と連携病院

- [internet]. <https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/genome/top-gear-project> [accessed 2019.7.14]
- 2) 国立がん研究センター東病院ホームページ：SCRUM-Japan [internet]. <https://www.scrum-japan.ncc.go.jp> [accessed 2019.7.14]
- 3) 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター：がん遺伝子パネル研究 東大オンコパネル [internet]. <http://todaioncopanel.umin.jp> [accessed 2019.7.14]
- 4) 東京大学医学部附属病院 OncoPrime (オンコプライム) [internet]. <http://oncoprime.cancer.kuhp.kyoto-u.ac.jp/> [accessed 2019.7.14]
- 5) CONQUERING CANCER WITH DATA [internet]. <https://guardanthhealth.com> [accessed 2019.7.14]
- 6) ウィキペディア：プレジジョン・メディシン [internet]. <https://ja.wikipedia.org/wiki/プレジジョン・メディシン> [accessed 2019.7.14]
- 7) 子宮体癌取り扱い規約，病理編，第4版。日本産科婦人科学会・日本病理学会編，東京，金原出版，2017年7月，p49-58
- 8) 子宮体がん治療ガイドライン2018年版。日本婦人科腫瘍学会編，東京，金原出版，2018，p114-128
- 9) BRCA1/2 遺伝子検査 [internet]. test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/04275A101 [accessed 2019.8.3]
- 10) sysmex [internet]. www.sysmex.co.jp [accessed 2019.7.14]
- 11) FOUNDATION ONE®CDx [internet]. <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx> [accessed 2019.7.14]
- 12) 国立研究開発法人 がん研究センター [internet]. https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/... [accessed 2019.7.14]
- 13) 慶応義塾大学病院腫瘍センターゲノム医療ユニット：PleSSision 検査について [internet]. <https://genomics-unit.pro/genomeunit/plessision> [accessed 2019.7.14]
- 14) 第2回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議資料，資料3-3がん遺伝子パネル検査に関する説明文書案（モデル文書）。全国都市会館。平成31年3月8日。
- 15) ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱い規約，編一般社団法人日本病理学会，東京，羊土社，2019.3.1，p129-137

Abstract

Cancer Genomic Medicine and the Role of Kyoto City Hospital as a Cooperative Hospital

Yoichiro Fujiwara, Mayuko Tsubouchi, Yoshio Moriguchi,
Toshihiko Kirishima, Hiromi Suetsugu, Masami Miyagawa, Hiroshi Kuroda,
Yuko Matsumura, Kazue Maeda, Seiko Tsukuma and Hisami Morikawa

Department of Genetic Medicine, Kyoto City Hospital

Shinji Honda

Department of Pharmacy, Kyoto City Hospital

Miyuki Noda

Department of Clinical Laboratory Technology, Kyoto City Hospital

Naoki Fujita and Naoko Matsuo

Department of Secretariat, Kyoto City Hospital

Hiroto Nakata and Chiaki Ohara

Regional Medical Collaboration Room, Kyoto City Hospital

As a part of precision medicine, cancer genomic medicine where gene variants in solid cancer are comprehensively examined to find the therapeutic agent best for the patient, has become available in our country. Four leading genetic panel tests, Onco Prime, OncoGuide™ NCC OncoPanel, Foundation One® CDx and Guardant 360, are reviewed and compared. Adequate counseling is essential for the operation because only 10% of all patients can receive effective treatment and there may be germline gene variants called “secondary findings” that affect not only the patient but also the blood relatives.

As a cooperative hospital for cancer genomic medicine, in November 2018, Kyoto City Hospital started to put these cancer therapies in practice collaborating with the core base hospital, Kyoto University.

(J Kyoto City Hosp 2019; 39(2):139–143)

Key words: Precision medicine, Cancer genomic medicine, Genetic panel test, Cooperative hospital