

総 説

東京医科大学病院におけるがんゲノム医療の現状と取り組み

Current status and efforts of cancer genomic medicine at Tokyo Medical University Hospital

稲垣 夏子¹⁾ 桐林 和代¹⁾ 梅津 知宏²⁾
 武内 進³⁾ 備後 真登¹⁾ 助田 葵⁴⁾
 金蔵 孝介²⁾ 長尾 俊孝⁴⁾ 沼部 博直¹⁾
 林 由起子¹⁾ 池田 徳彦³⁾ 河島 尚志¹⁾
 黒田 雅彦¹⁾²⁾ 吉村 明修¹⁾⁵⁾

Natsuko INAGAKI¹⁾, Kazuyo KIRIBAYASI¹⁾, Tomohiro UMEZU²⁾,
 Susumu TAKEUCHI³⁾, Masato BINGO¹⁾, Aoi SUKEDA⁴⁾,
 Kohsuke KANEKURA²⁾, Takatoshi NAGAO⁴⁾, Hironao NUMABE¹⁾,
 Yukiko K. HAYASHI¹⁾, Norihiko IKEDA³⁾, Hisashi KAWASHIMA¹⁾,
 Masahiko KURODA¹⁾²⁾, Akinobu YOSHIMURA¹⁾⁵⁾

¹⁾東京医科大学病院遺伝子診療センター

²⁾東京医科大学分子病理学分野

³⁾東京医科大学呼吸器・甲状腺外科分野

⁴⁾東京医科大学人体病理学分野・病理診断科

⁵⁾東京医科大学病院臨床腫瘍科

¹⁾Department of Clinical Genetics Center, Tokyo Medical University

²⁾Department of Molecular Pathology, Tokyo Medical University

³⁾Department of Thoracic Surgery and Oncology, Tokyo Medical University

⁴⁾Department of Anatomic Pathology, Tokyo Medical University

⁵⁾Department of Clinical Oncology, Tokyo Medical University

【要旨】 がんゲノム医療連携病院である東京医科大学病院において、2019年10月1日より保険診療下での「がん遺伝子パネル検査」を導入してから1年が経過した。2019年10月から「NCC オンコパネル」、2020年4月から「FoundationOne CDx」を導入し、2019年10月から2020年9月までの1年間のがん遺伝子パネル検査の出検総数は33件であった。検査の対象となった標準治療実施後の症例33件に対し、実際にプロファイリングデータが取得できた症例は32/33例であり、actionable gene が

令和3年1月21日受付、令和3年2月1日受理

キーワード：がんゲノム医療、がん遺伝子パネル検査

(連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院 遺伝子診療センター)

TEL : 03-3342-6111 FAX : 03-6258-0395

31/32 例 (97%)、druggable gene が 18/32 例 (56%) 検出されたが、その中で治療の選択に繋がった症例はわずか 5/32 例 (16%) であった。今後の「個別化がん医療」の促進において、院内でのがんゲノム医療の環境・体制構築の現状をがん診療に携わるすべてのスタッフが把握することで、「より多くの患者が恩恵を受けることのできるがんゲノム医療」の推進に向けた課題対応が期待される。

はじめに

2018 年に閣議決定された「第 3 期がん対策推進基本計画」では、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す」を目標として、日常的な医療現場におけるがんゲノム解析とその結果に基づく最適な治療法を選択する「ゲノム医療」の推進が盛り込まれ、がん患者が全国どこにいてもゲノム医療を受けられる体制の構築が掲げられた。これを受け、「がんゲノム医療」の推進は衆目の一致するところとなり、実際の医療現場において、がんゲノム中核拠点病院とその連携病院を中心に、がん遺伝子パネル検査の実施体制の整備が急速に進められた。2018 年 12 月には国内で 2 種類の遺伝子パネル検査が薬事承認され、翌年、2019 年 6 月からはがん遺伝子パネル検査が保険診療で可能となり、さらには、臨床情報が付随した遺伝子パネル検査情報が C-CAT (がんゲノム情報管理センター) に集約・統合される体制が確立された。これらの全国で統一した「がんゲノム医療」の実装が稼働していることの意義は国際的にみても極めて大きいといえる。

がんゲノム医療連携病院である東京医科大学病院では、慶應義塾大学病院をがんゲノム医療中核拠点病院とした枠組みの中で、2019 年 10 月 1 日より保険診療でのがんゲノム医療を提供している。

本稿では、がんゲノム医療の国内外の動向、当院におけるがん遺伝子パネル検査の実際、さらに今後の展望について紹介する。

1. がん遺伝子パネル検査とは

従来のがん治療は、主にがんが発生した臓器別、がん種ごとの適応によって治療方針が立てられていた。しかし、「がん」が遺伝子変異によって引き起こされる疾患であることから、がんの治療が、個々の腫瘍ゲノム情報に基づき選択される時代となってきた。「がん遺伝子パネル検査」とは、がん組織から抽出した核酸を用いてがんに関連する遺伝子変異を網羅的に調べ、その情報を基にして適切な薬

剤や治療法や対象となる可能性のある臨床試験・治療の有無を専門家チームが検討し、その結果を患者に伝える検査である。

従来、「がん治療のための遺伝子検査」の主体は、少数の候補遺伝子変異に対する承認薬の適応の有無をみるために行う「コンパニオン診断」であった。一方、「がん遺伝子パネル検査」は、選定網羅的解析より得られた遺伝子変異情報を包括的なプロファイルとして解釈し、標準治療以外の治療に反映させる点で、「コンパニオン診断」とは大きく異なる。

「がん遺伝子パネル検査」の定義として、解析遺伝子の数に明確な基準はないが、2019 年 6 月の保険収載では、包括的なゲノムプロファイルとして 100 以上のがん関連遺伝子の変異等を検出できるシーケンサーシステムを用いて探索することになっている¹⁾。

本邦では 2018 年より国立がん研究センター中央病院が申請医療機関である「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」²⁾³⁾、東京大学医学部附属病院が申請医療機関である「遺伝子パネル検査 (Today OncoPanel)」⁴⁾、大阪大学医学部附属病院が申請医療機関である「Oncomine Target Test」が先進医療として実施されており、2018 年 12 月には NCC オンコパネル (開発企業: シスメックス株式会社、申請企業: シスメックス株式会社、遺伝子数: 114) と FoundationOne CDx (開発企業: Foundation Medicine Inc.、申請企業: 中外製薬、遺伝子数: 324)⁵⁾⁶⁾ が薬事承認され、2019 年 6 月からは保険診療が可能⁷⁾となっている (表 1)。

がんゲノム医療連携病院である東京医科大学病院では、慶應義塾大学病院をがんゲノム医療中核拠点病院とした枠組みの中で 2019 年 10 月から「NCC オンコパネル」、2020 年 4 月から「FoundationOne CDx」を導入している (図 1)。

2. がん遺伝子パネル検査の実際

当院で行っている、保険診療下での「がん遺伝子パネル検査」の流れを示す。以後、(1) 遺伝子パネ

表 1 国内における主ながん遺伝子パネル検査

2018 年より「OncoGuide™ NCC オンコパネル システム」、「遺伝子パネル検査 (Today OncoPanel)」、「OncoPrint Target Test」が先進医療として実施されており、その後 NCC オンコパネルと FoundationOne CDx が薬事承認されている。

パネル名	メーカー	解析対象 核酸	解析対象 検体	解析 遺伝子数	ターゲット 濃縮	検出 変異	コンパニオン 診断	施設基準
NCC オンコパネル	シスメックス	DNA	末梢血 FFPE	114 遺伝子 (12 融合 遺 伝子)	キャプチャー	SNV Indel CNV TMB germl ine	なし	がんゲノム 医療関連病院
Foundation One	中外	DNA	FFPE	324 遺伝子 (36 融合 遺 伝子)	キャプチャー	SNV Indel CNV TMB MSI	肺がん、悪性 黒色腫、乳が ん、大腸 癌、 固形がん	がんゲノム 医療関連病院
オンコマイン	ライフテクノ ロジーズ	DNA RNA	FFPE	46 遺伝子 (21 融合 遺 伝子)	アンプリコン	SNV Indel CNV Hotspot fusion	非小細胞肺癌	なし
Today オンコパネル	コニカミノル タ	DNA RNA	末梢血 FFPE	464 遺 伝 子 (DNA) 463 遺 伝 子 (RNA) (17 融 合 遺 伝子)	キャプチャー	SNV Indel CNV TMB MSI	なし	なし

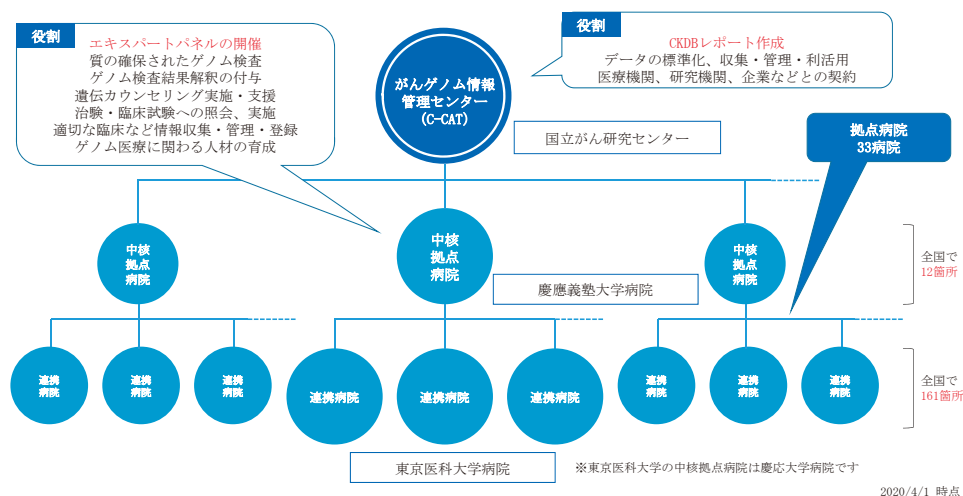


図 1 がんゲノム医療の全体概要

国立がん研究センター内にあるがんゲノム情報管理センターを中心に、2020 年 4 月の時点で中核拠点病院が 12 施設、与点病院が 33 施設、連携病院が 161 施設選定されている。東京医科大学病院はこの枠組みの中で、がんゲノム医療連携病院としての役割を担っている。

ル検査に供する検体の品質管理、(2) 説明と同意、(3) 結果の解釈、シーケンス・レポート作成、(4) エキスパートパネルの各ステップについて概説した後、(5) 現状報告を行う。

(1) 検体の品質管理

がん遺伝子パネル検査には日常的な病理診断で用いられるホルマリン固定パラフィン包埋組織 (formalin-fixed paraffin embedded tissue; FFPE) が用い

られる。解析技術の進歩により、10~200 ng の DNA 量が得られれば、少量のがん組織 (厚さ 10 μm の FFPE 検体スライド 3~5 枚程度) からでも、1 回の検査で数多くのがん関連遺伝子について網羅的な解析ができるようになっている。

検査に必要な質の高い病理組織検体の収集・保管の方法については、日本病理学会が策定した「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定」⁸⁾ に詳しく述

べられているが、ここでは特に以下2つの条件を強調したい。

- ① 検体に占める腫瘍細胞の含有率は20%以上が望ましい。
- ② 作製後3年以内のFFPEブロックを使用することが望ましい。

①の腫瘍細胞含有率についてであるが、腫瘍細胞含有割合が低いと腫瘍中に存在する遺伝子変異の検出感度が低下、つまり遺伝子解析精度が低下する原因となる。特に生検検体のように小さな検体では、事前に腫瘍細胞含有率を確認するなどの注意が必要である。②に関しては検体保管期間が長くなるとDNAの断片化が進み、シーケンス成功率が低下する原因となる。

(2) 説明と同意

「がん遺伝子パネル検査」が導入されたこの1年で、当院の医療現場から最も多く寄せられた疑問は「複数の同意書の取得から検査前後の膨大なデータ入力に至るまでの『煩雑な手続き』の必要性」であった。しかしながら、EBM (evidence-based medicine) に基づいた医療体制が確立された中で、「がん遺伝子パネル検査」は「エビデンスが未確実のまま治療方針を決定する検査」とであるという特殊性から『煩雑な手続き』が必要な検査となっており、また、これらの『煩雑な手続き』が将来の「がんゲノム医療」のエビデンスにつながる大きな礎となっていることをご理解いただきたい。

次に、ゲノム医療中核拠点病院連絡会議の下に設置されたインフォームド・コンセント・情報利活用WG (ICWG) により作成された「がん遺伝子パネル検査に関する同意書案 (モデル文書)」⁹⁾を参考に、患者への説明準備等を含めた以下8項目についての留意事項を記載する。

- ① インフォームド・コンセントの準備
 - ② 検査の対象
 - ③ 検査の利益と限界
 - ④ がんに関する遺伝の情報 (遺伝性腫瘍) が判明する可能性
 - ⑤ 結果説明
 - ⑥ 検査費用
 - ⑦ 検査に用いたデータ等の取り扱い
 - ⑧ 同意の撤回
- ① インフォームド・コンセントの準備
説明および同意の取得は基本的に主治医が行う

が、主治医依頼のもと、がん遺伝子パネル検査に関連する業務や研修に参加した経験のある説明補助者が説明および同意取得の補助を行ってもよい。また、その場合、患者の理解度を事前に共有しスタッフが把握しておくことも重要である。当院では遺伝子診療センターが補助を行っている。

以下②-⑧はいずれも、「がん治療に携わるスタッフ」が必ず理解しておかなければならない項目である。

② 検査の対象

2019年6月に保険適応となったがん遺伝子パネル検査を包括的ながんゲノムプロファイリングとして取得する場合には、対象が以下のように明記されている。「標準治療がない固形がん患者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患者 (終了が見込まれる者を含む。) であって、関連学会の化学療法に関するガイドラインに基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと判断したもの」¹⁾。

また、上記以外にも原発不明がん患者、標準的な治療法が確立されていない希少がん患者もがん遺伝子パネル検査の保険適用の対象となる。

③ 検査の利益と限界

がん遺伝子パネル検査を実施することで、適切な薬剤や治療法、対象となる臨床試験・治験についての情報が得られる可能性がある。しかし、検査の結果から何らかの対応した治療に結びつく可能性は海外からの報告で6-11%⁹⁾¹⁰⁾、本邦からの報告で8-13%³⁾¹¹⁾¹²⁾程度である。解析に用いた検体の品質や量によっては、解析自体が不成功に終わる可能性もある。そのため、これらについて事前に十分な説明を行い、がん遺伝子パネル検査を希望するかを検討する必要がある。

④ がんに関する遺伝の情報 (遺伝性腫瘍) が判明する可能性

がん遺伝子パネル検査には、当然のことながら遺伝性腫瘍に関連する遺伝子が含まれる。中でも「NCC オンコパネル」は患者の腫瘍組織と正常組織 (血液) を検体として用いるため、二次的所見が生じる可能性が高い。また、腫瘍組織のみを検体として検査を行う「FoundationOne CDx」においても、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) の結果や遺伝性腫瘍に関連する遺

伝子変異のアレル頻度 (variant allele frequency; VAF) 等から生殖細胞系列の遺伝性腫瘍についての情報が得られる可能性があるため、事前に生殖細胞系列の遺伝子変異に関わる所見等の二次的所見が得られた場合の患者の意向を確認し、文書にて記録をしておく。二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があることについて、事前の説明同意を行う必要がある。二次的所見については、「治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる所見が見いだされる可能性」と、「十分に理解したうえで知らないでいる権利」があることの双方を説明する。

二次的所見について結果開示の希望を事前に確認することは重要であるが、検査開示時までに決められない場合も生じうる。そのため、検査結果を開示する時期まで時間をかけて判断して良いことを併せて説明しておく。また、二次的所見についての結果開示についての意思変更 (「希望しない」から「希望する」へ、もしくは「希望する」から「希望しない」へ) は可能であり、その場合は意思変更確認書を提出する。また、意思確認の過程や結果開示後のいずれの場合でも、遺伝カウンセリングについて、相談できる窓口があることも紹介する。当院の場合は遺伝子診療センターが窓口となっている。

⑤ 結果説明

当院では検査結果開示は主治医が行っている。検査結果については、本人のみで聞くことも家族等と一緒に聞くことも可能であるが、急な容態変化や死亡時のように本人に直接結果を伝えることが困難になった際などに備えて、本人の検査結果を本人以外に説明することを希望するかどうかを同意取得時に確認する。また、その場合の対象者とその連絡先については、予め同意書内に記載することになっている。結果開示にあたっては以下の点について事前に確認、説明が必要である。

・がん遺伝子パネル検査の結果を家族等に伝えることを事前の同意書で本人が希望しており、本人が結果を聞くことが出来なかった場合には、その家族等へ結果を開示することが許容されること。また、家族が同席して結果開示を受ける場合には、事前の説明と一緒に聞いた家族であることが望ましいこと。

・検査結果の共有を同意しない、および家族等への連絡先を記載しない場合でも検査を進めることは

可能であること。ただし、その場合家族等が結果開示を希望されても開示は困難であり、やむを得ない場合は家族等に結果開示についての意思を尋ねる場合もあること。

・検査結果レポートはカルテに取り込まれること。

⑥ 検査費用

がん遺伝子パネル検査は、「保険診療」として実施される。当院では、費用が請求されるタイミングとして検体準備費用として、同意取得時に 8,000 点、結果開示時に 48,000 点の 2 段階に分かれた請求となっており、万一、十分な解析結果が得られない場合でも一部費用 (8,000 点) は発生することや、自己負担分は高額療養費の適用となることを事前に説明する (図 2)。

⑦ 検査に用いたデータ等の取り扱い

ここでは以下 3 項目についての意思確認を行う。

A. 患者を直接特定できない形にした臨床情報やゲノムデータ等をがんゲノム情報管理センター (C-CAT) へ提供することへの同意。

B. C-CAT に提供された情報・ゲノムデータ等を厳格な審査を経て、学術研究や医薬品等の開発目的での利用を希望する第三者に提供することの同意。

C. がんゲノム医療中核拠点病院である慶應義塾大学病院でのがんゲノムデータの再解析のために、慶應義塾大学と三菱スペース・ソフトウェア株式会社が共同で開発を行ったゲノムデータベース「PleS-Sision データベース」¹⁴⁾ へ、がんゲノム遺伝子検査の結果 (ゲノム情報) および診断に用いられた画像・血液検査及び治療経過の情報を提供すること。

A. に同意した場合は、C-CAT へ臨床情報ならび

科	指定欄		
遺伝子診療センター			
			医事課コード
がん遺伝子パネル検査 会計票			
◎保険			
	チェック	金額	医事課コード
初診料			
再診料			
遺伝カウンセリング加算		1,000点	602044
がん遺伝子パネル検査		8,000点	
がん遺伝子検査パネル 結果説明時		48,000点	

図 2 がん遺伝子パネル検査の会計票
検体準備費用として、同意取得時に 8,000 点、結果開示時に 48,000 点の 2 段階に分かれた請求となっている。

にゲノム情報等を登録する。(当院では主治医と遺伝子診療センタースタッフが共同で登録作業を実施している。) その場合には、C-CAT 調査報告書が、エキスパートパネル実施施設であるがんゲノム医療中核拠点病院(慶應義塾大学病院)にも送付され、その報告書を基に作成したレポートを用いてエキスパートパネルを行う。そのため、A. については検査を受ける意思決定と同時に同意を得る必要がある。C-CAT への情報登録に同意しない場合でも検査を受けることは可能であるが、C-CAT 調査報告書が作成されないことを説明する。なお、C-CAT 報告書とは、各施設より C-CAT に報告された臨床データとゲノムシーケンス企業(衛生検査所)から送られたゲノム元データをもとに作成された報告書のことで、各遺伝子変異に対するエビデンスタイプ、臨床的意義、エビデンスレベル、薬剤情報および薬剤への到達性、臨床試験情報が記載されている。

⑧ 同意の撤回

がん遺伝子パネル検査の実施について、結果開示の前に検査自体の同意を撤回することが可能である。しかしながら、検査の進捗状況によっては費用が減免されない可能性がある。また、検査実施の際に C-CAT へのゲノム情報・臨床情報を含めた患者情報の提供や二次的所見の結果開示・データの二次利用について同意を得ていた場合で、その後いずれかの項目で同意を撤回したい場合には意思変更確認書の提出が必要であり、いつでも提出が可能であることの説明が必要である。なお、同意が撤回されても、その後の治療において不利益が生じないことも併せて説明する。

(3) 結果の解釈、解析結果レポート

これまで何度も述べてきたが、「がん遺伝子パネル検査」はエビデンスが確立していない検査である。そのため、各検査機関が作成する解析結果レポートや C-CAT 報告書には、既存の報告が大量に引用された膨大なデータが記載されている。それら各報告書には主に以下の内容が含まれている。

- ・検査日
- ・対象とする遺伝子、当該遺伝子の全コーディング領域、又は特定の領域
- ・融合、増幅、TMB (tumor mutation burden)、MSI (microsatellite instability) 等が含まれるか否か
- ・検出された遺伝子変異の詳細
 - 対立遺伝子頻度、体細胞由来、又は生殖細胞由

来の別

- ・検出された遺伝子変異の生物学的意義付け
- ・遺伝子変異に対する具体的な候補薬とエビデンスレベル
- ・候補薬の適応状況や治験情報を踏まえた薬剤への到達性 (availability)

治療の反応性を期待できるような遺伝子変異は **actionable gene** と呼ばれており、治療に直結するような遺伝子変異は **druggable gene** と呼ばれている。但し、検出された遺伝子変異の臨床的意義付けに対する統一的なガイドラインが現時点では存在しないため、「**actionable gene**」といっても、その臨床的有効性は各遺伝子変異によって大きく異なる。そのため、報告された様々な解釈を一覧にして検討するという検査手法を取ることとなり、その1つが「エビデンスレベル」という指標を用いた分類となる。

「エビデンスレベル」は、知識ベース毎に異なる目的のために定義されている。知識ベースとは、遺伝子変異に関するエビデンスタイプ(種類)、エビデンスレベル(強さ)の情報を整理したデータベースのことである。例えば、患者をスムーズに臨床試験に導入すること(開発段階での使用)を目的としたエビデンスレベル¹⁴⁾¹⁵⁾は、診療試験段階にある遺伝子変異を上位に置いている。また一方で臨床での利用を目的としたエビデンスレベルの定義¹⁷⁾は、薬事承認やガイドラインにおける記載の有無を上位に定め、臨床試験ではなく、より有効性・安全性が担保された治療に患者を導くことを優先した基準である。国際的に共通のエビデンス分類は確立されていないが、国内では日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の3学会合同で作成された「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン(2020年5月15日発行第2.1版)」¹⁸⁾が公開されており、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 エキスパートパネル標準化WGにて作成された「日本の治療効果に関するエビデンス分類(エビデンスレベル)」(表2)が示されている。

(4) エキスパートパネル

がん遺伝子パネル検査の一番の目的は検査を受けた患者に「治療効果が期待できる治療」を探すことにある。がん遺伝子パネル検査では、多くのゲノム情報が得られる可能性がある一方、それらを正しく解釈できなければ、得られた情報を診療に活用する

表 2 治療効果に関するエビデンスレベル分類

がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 エキスパートパネル標準化 WG にて作成された「日本の治療効果に関するエビデンス分類（エビデンスレベル）」であり、A から F、R の 6 項目に分類されている。

基準	分類
当該がん種、国内承認薬がある/米 FDA 承認薬がある/ガイドライン記載されている	A
当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある	B
他がん種、国内または FDA 承認薬がある/他がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある/がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている	C
がん種に関わらず、症例報告で有用性が示されている	D
前臨床試験（in vitro や in vivo）で有用性が報告されている	E
がん化に関与することが知られている	F
薬剤耐性に関与することが知られている	R

米 FDA：アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）

ことができない。また、得られた 1 つ 1 つの遺伝子変異に関して、明確な治療法が確立されていることの方が少ない。そのため、多職種の専門家（主治医、がん薬物療法・がんゲノム・臨床遺伝の専門家、病理医、バイオインフォマティシャン、認定遺伝カウンセラー）が集まり、ゲノム情報の臨床的解釈を行う「エキスパートパネル（専門家会議）」と呼ばれるプロセスが不可欠となる（図 3）。

エキスパートパネルでは、C-CAT 調査結果やがん遺伝子パネル検査結果を参考資料とし、患者背景も考慮しつつ、得られたゲノム結果について検討を行い、カンファレンスシートにまとめる（図 4）。主治医はエキスパートパネルで議論された内容に基づき患者に説明を行い、以後の治療方針について最終決定する責務を負う。

また、これら「エキスパートパネルの結果」や治

療経歴を含めた「臨床データ」のデータベースへの登録の蓄積が、将来のがん治療のエビデンス、ひいては統一的なガイドラインへとつながっていくこととなる。

（5）現状報告

当院における 2019 年 10 月から 2020 年 9 月までの 1 年間のがん遺伝子パネル検査の出検総数は 33 件であり、その内訳は NCC オンコパネル 18 件、FoundationOne 15 件となっている（図 5）。また、診療科別件数は消化器外科 6 例、消化器内科 9 例、呼吸器外科 4 例、産婦人科 6 例、乳腺科 5 例、整形外科 2 例、耳鼻咽喉科・頭頸部外科 1 例であった（図 6）。

これら標準治療実施後の症例 33 件に対し、実際にプロファイリングデータが取得できた症例は 32/33 例であり、actionable gene が 31/32 例（97%）、

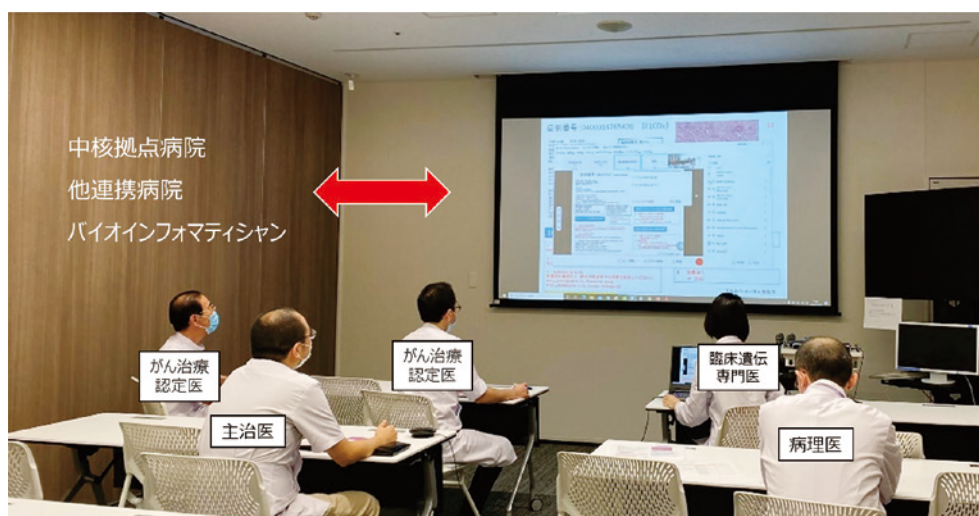


図 3 東京医大でのエキスパートパネル（専門家会議）

多職種の専門家（主治医、がん薬物療法・がんゲノム・臨床遺伝の専門家、病理医、バイオインフォマティシャン、認定遺伝カウンセラー）が集まり、ゲノム情報の臨床的解釈を行う。

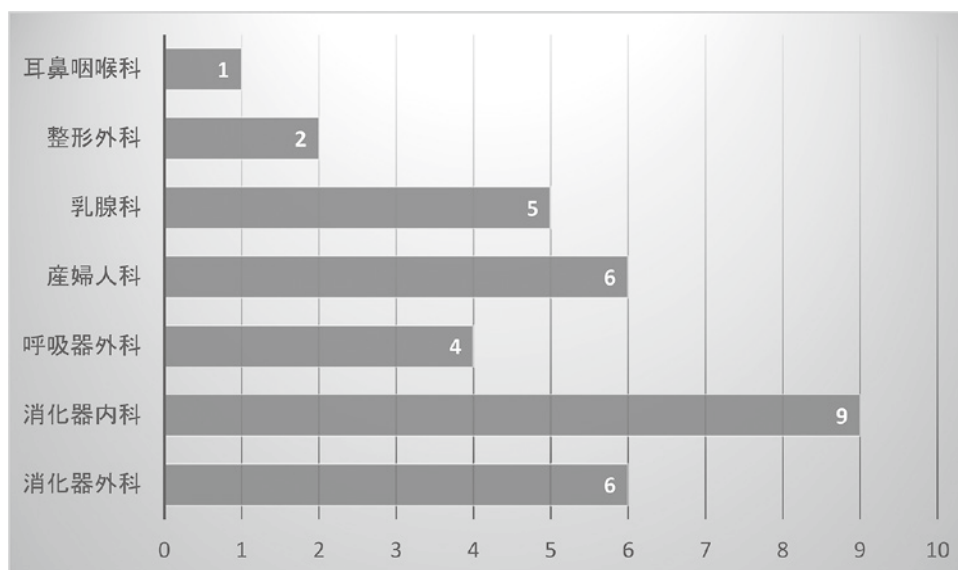


図 6 診療科別検査件数
内訳は消化器外科 6 例、消化器内科 9 例、呼吸器外科 4 例、産婦人科 6 例、乳腺科 5 例、整形外科 2 例、耳鼻咽喉科・頭頸部外科 1 例であった。

表 3 TOP-GEAR project と当院の遺伝子パネル検査結果の比較

施設	症例総数	データ取得数	Actionable	Druggable	治療選択
当院	33	32	97% (31/32)	56% (18/32)	16% (5/32)
TOP-GEAR project	230	187	59% (111/187)		13% (25/187)

症例 33 件に対し、実際にプロファイリングデータが取得できた症例は 32/33 例、actionable gene が 31/32 例 (97%)、druggable gene が 18/32 例 (56%) 検出された。また、その中で治療の選択に繋がった症例は 5/32 例 (16%) であった。

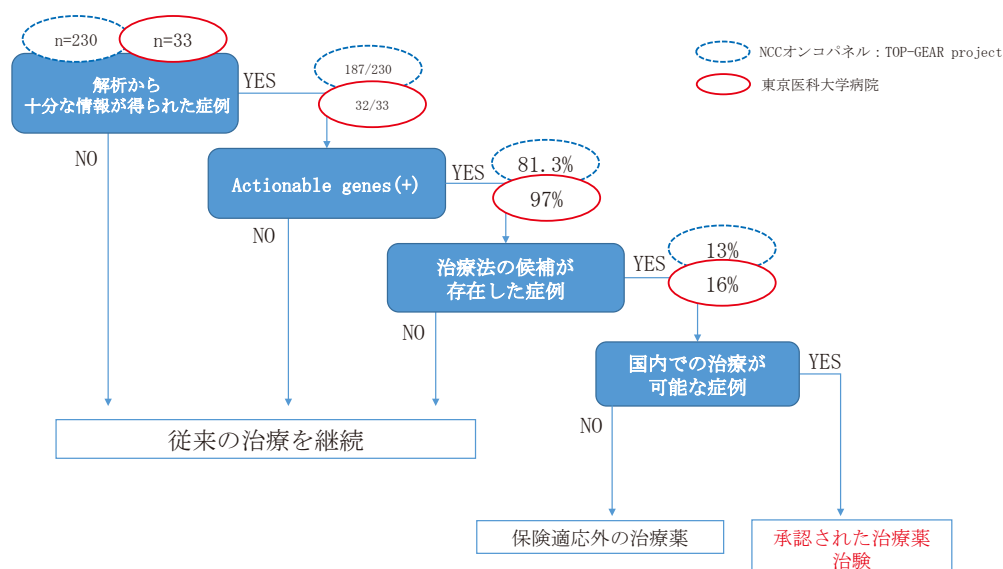


図 7 がんゲノム検査結果に基づき治療選択に至った症例割合
TOP-GEAR project の結果報告と当施設のがん遺伝子パネル検査結果を比較。治療選択に至った患者の割合は TOP-GEAR project 13%、当施設 16% とほぼ同じであった。

しかし、腫瘍細胞の持つ遺伝子変異は、がん腫に特徴的な融合遺伝子などを含み、がんの臨床的な特性や治療反応性、予後とも密接に関係している。このことから、診断の補助や予後予測などによる治療方針の決定を目的とした分野でもゲノム医療が展開すれば、ゲノム解析を基とした治療の最適化や、再発の予防ができるような更なる個別化医療にも発展することが期待できる。

また、がんゲノム医療の実践には、多くの医療従事者の関与が必要であり、その人材育成は喫緊の課題である。2018年に閣議決定された第3期がん対策推進基本計画¹⁹⁾において、分野別施策—がん医療の充実の項目にがんゲノム医療が含まれ、取り組むべき施策の項目のひとつとして「がんゲノム医療に必要な人材の育成の推進」が明記されている。当院でも「がんプロフェッショナルコース」において、がんゲノム医療人材育成が盛り込まれており、医師、看護師、薬剤師等に対する教育プログラムの構築が推進されているが、がんゲノム医療において検査を担当する臨床検査技師、患者の対応に当たる看護師、ゲノムデータに基づいて投薬される分子標的薬の調剤にあたる薬剤師、遺伝子解析結果報告書の作成において欠かせないバイオインフォマティクス専門家等、まだまだ人材は不足している。また人材養成だけでなく、その後の人材のキャリアパスの整備も実臨床には必須な項目であることを考慮すると教育機関だけでなく、関連学会、勤務先の医療機関における緊密なネットワーク構築も今後のがんゲノム医療において必要不可欠な要素である。

おわりに

当院において、保険診療下でのがん遺伝子パネル検査を導入してから1年が経過した。これからのがんに対する治療方針の決定にはこれまでの「臓器別」からの視点だけでは不十分であり、「原因遺伝子」にも目を向ける必要があること、そして現在の「がん遺伝子パネル検査」の蓄積が将来のがん治療の礎となることをがん治療に携わるスタッフ全員が認識出来ているだろうか。進歩がめざましいがんゲノム医療において、これからさらに改良し、解決していかなければならない課題は山積しており、当院における体制整備もまだ十分とはいえない。2人に1人ががんになるという時代において、現在のがん診療の中に自然と「がんゲノム医療」が組み込まれる枠

組みを構築することが、「個別化がん医療」の促進につながるのではないかと思う。そして、今後「がん遺伝子パネル検査」がより多くの患者さんの治療に役立つ日がくることを切に願う。

文 献

- 1) 中央社会保険医療協議会 総会（第415回）総-1 [Internet]. 2019 [cited 2020年11月3日]. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000513115.pdf>
- 2) 遺伝子変異解析セット（がんゲノムプロファイリング検査用）添付文書 [Internet]. 2019 [cited 2020年11月6日]. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/480585_23000BZX00398000_A_02_01
- 3) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al: Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* **110** (4): 1480-1490, 2019
- 4) 東大オンコパネル [Internet]. [cited 2020年11月6日]. Available at: <http://todaioncopanel.umin.jp/>
- 5) OncoGuideNCC.pdf [Internet]. [cited 2020年11月3日]. Available at: <https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/AK401170/OncoGuideNCC.pdf>
- 6) Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al: Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol* **31** (11): 1023-1031, 2013
- 7) がん対策推進基本計画.pdf [Internet]. [cited 2020年11月14日]. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>
- 8) ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程.pdf [Internet]. [cited 2020年11月3日]. Available at: http://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf
- 9) がん遺伝子パネル検査に関する説明文書（モデル文書）.pdf [Internet]. [cited 2020年11月3日]. Available at: https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/ICF_model.pdf
- 10) Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* **23** (6): 703-713, 2017
- 11) Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, et al: Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc*

- Med Oncol **30**(5) : 757-765, 2019
- 12) Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T, Yoshida H, Kubo T, Kato M, et al : Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors : guiding entry into phase I clinical trials. Mol Cancer **15**(1) : 73, 2016
- 13) Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, Kamada M, Nakatsui M, Sakuma T, et al : Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. Cancer Sci **108**(7) : 1440-1446, 2017
- 14) SOFTWARE MS. がんを診断されたら、がん遺伝子パネル検査、プレシジョン検査 [Internet]. がん遺伝子パネル検査、プレシジョン検査. [cited 2020 年 11 月 3 日]. Available at : <http://www.mss.co.jp/business/life-science/plessision/plessision.html>
- 15) Andre F, Mardis E, Salm M, Soria J-C, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. Ann Oncol **25**(12) : 2295-2303, 2014
- 16) Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, Perrin DL, Cibulskis K, Marlow S, et al : Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. Nat Med **20**(6) : 682-688, 2014
- 17) Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, Hansen AR, Zhang T, Siu L, et al : A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. Genet Med **18**(2) : 128-136, 2016
- 18) 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン. pdf [Internet]. [cited 2020 年 11 月 5 日]. Available at : <https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>
- 19) 第3期がん対策推進基本計画 pdf [Internet]. [cited 2020 年 11 月 14 日]. Available at : <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>