

がん遺伝子検査外来のご案内

和歌山県立医科大学附属病院

呼吸器内科・腫瘍内科 科長(教授)山本信之

医員(助教)徳留なほみ

DNAとゲノムと遺伝子

- DNAとは、細胞の核の中の染色体に含まれていて、これをもとに細胞が複製され、たんぱく質が合成される、いわば個人のからだの設計図です。
- ゲノムとは、遺伝子「gene」と「全て」を意味するラテン語の「-ome」から合成された言葉で、DNAのもつ全ての遺伝情報のことを意味しています。
- 遺伝子とは、DNAの中で、親から子へ伝わるような「個人の特性」を伝える特定の領域のことを意味しています。

染色体はヒストンというタンパク質の塊にDNAが巻きつき、更に折り畳まれたコンパクトな構造体である

核の中に23対46本の染色体が収まっている

細胞の一つ一つに核がある

ヒトは60兆個の細胞から出来ている



DNAとはデオキシリボ核酸(Doexyribo Nucleic Acid)の略で、下の図のように2本の鎖がお互いに絡まりあったような構造をしている。2本の鎖が規則正しく螺旋(らせん)状になっていることから、この構造を"二重らせん構造"と言う。

二重らせん構造の各々の鎖は、糖・リン酸・塩基の3つの成分で構成されている。DNAの塩基にはアデニン(A)・チミン(T)・グアニン(G)・シトシン(C)の4種類がある。

二重らせんDNA
※塩基対は必ずAとT、GとCの組み合わせになっています。

ヒトゲノムマップより引用
<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/genomemap/>

One-size fits-all medicine
“画一的な”医療

Stratified medicine
“層別化された”医療

Precision medicine
“個別化された”医療



層別化
Stratification

疾患のサブタイプや臨床的特徴、バイオマーカーに基づいた層別化



個別化
Personalisation

個人の好みや臨床的特徴、治療歴や環境因子、個人嗜好、バイオマーカーによる個別化



医療の個別化

第3期がん対策推進基本計画(概要)

第1 全体目標

「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。」

①科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実 ②患者本位のがん医療の実現 ③尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築

第2 分野別施策

1. がん予防

- (1)がんの1次予防(※)
- (2)がんの早期発見、がん検診(2次予防)

(※)受動喫煙に関する目標値等については、受動喫煙対策に係る法案を踏まえて別途閣議決定する予定。

2. がん医療の充実

- (1)がんゲノム医療
- (2)がんの手術療法、放射線療法、薬物療法、免疫療法
- (3)チーム医療
- (4)がんのリハビリテーション
- (5)支持療法
- (6)希少がん、難治性がん(それぞれのがんの特性に応じた対策)
- (7)小児がん、AYA(※)世代のがん、高齢者のがん(※)Adolescent and Young Adult: 思春期と若年成人
- (8)病理診断
- (9)がん登録
- (10)医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けた取組

3. がんとの共生

- (1)がんと診断された時からの緩和ケア
- (2)相談支援、情報提供
- (3)社会連携に基づくがん対策・がん患者支援
- (4)がん患者等の就労を含めた社会的な問題
- (5)ライフステージに応じたがん対策

4. これらを支える基盤の整備

- (1)がん研究
- (2)人材育成
- (3)がん教育、普及啓発

第3 がん対策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項

- 1. 関係者等の連携協力の更なる強化
- 2. 都道府県による計画の策定
- 3. がん患者を含めた国民の努力
- 4. 患者団体等との協力
- 5. 必要な財政措置の実施と予算の効率化・重点化
- 6. 目標の達成状況の把握
- 7. 基本計画の見直し

がんゲノム医療中核拠点病院の指定について

平成30年2月14日に開催された「第1回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定に関する検討会」の検討を踏まえ、平成30年2月16日付けで以下の医療機関をがんゲノム医療中核拠点病院として指定することとしましたので、お知らせいたします。

北海道大学病院

東北大学病院

国立がん研究センター東病院

慶應義塾大学病院

東京大学医学部附属病院

国立がん研究センター中央病院

名古屋大学医学部附属病院

京都大学医学部附属病院

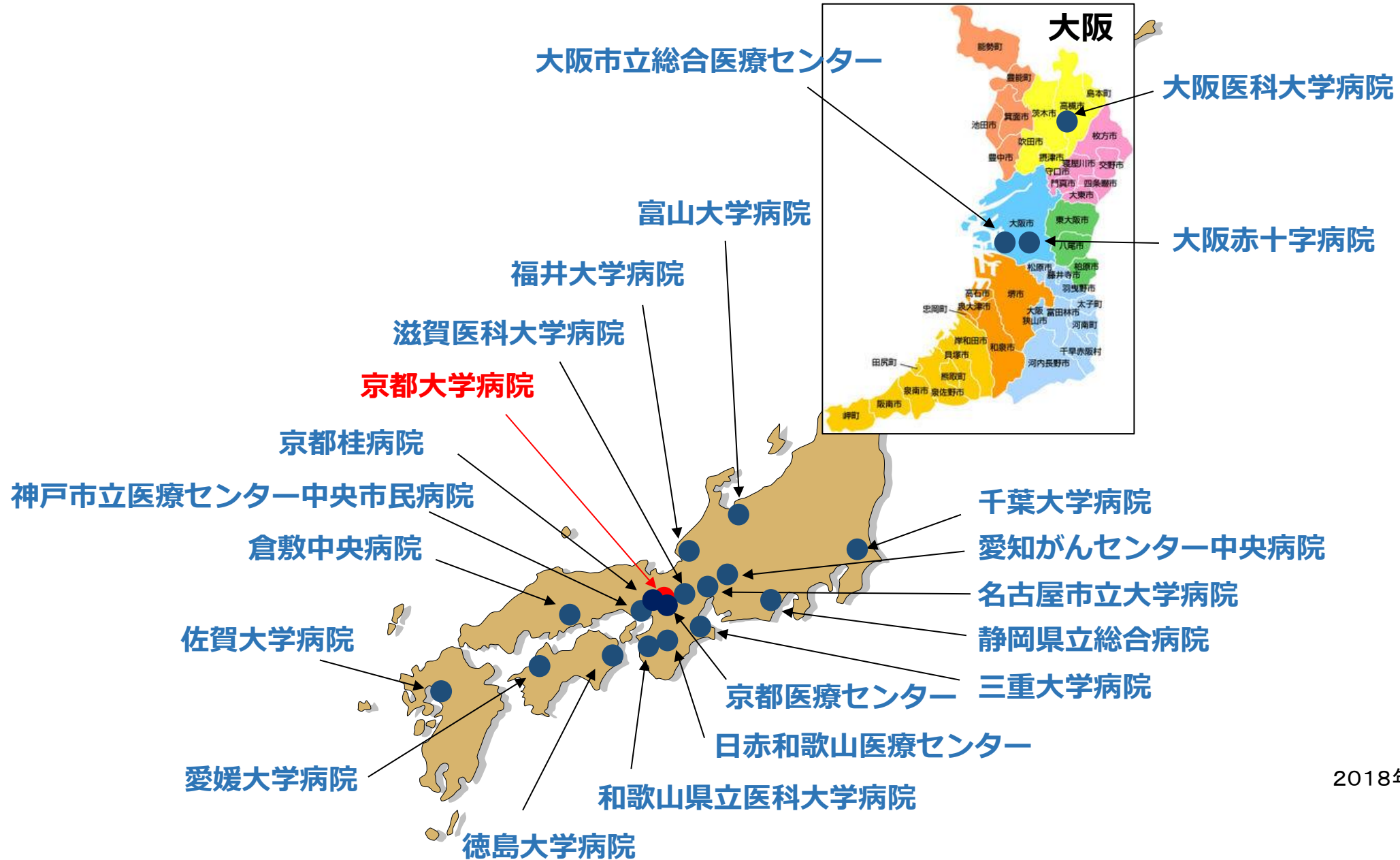
大阪大学医学部附属病院

岡山大学病院

九州大学病院

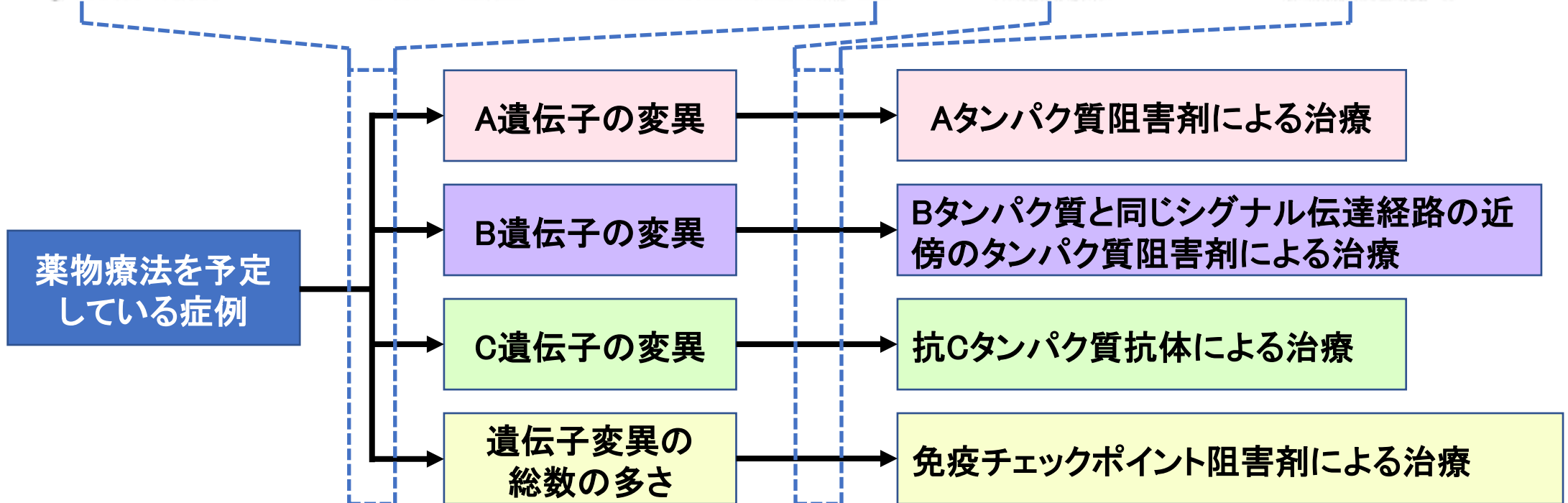
※ 指定期間は平成30年4月1日から平成32年3月31日までの2年間

京大病院とのがんゲノム医療連携病院（20施設）



2018年8月時点

次世代シーケンサーを用いた多遺伝子パネル検査の流れ



代表的な多遺伝子パネル検査

パネルの名称	検索する遺伝子数	コンパニオン診断の対象となる癌腫と遺伝子変異	検体の種類	非腫瘍細胞との比較	FDA承認
Oncomine Dx Target Test	23	肺癌 (EGFR, ROS1, BRAF)	腫瘍組織のDNA/RNA	なし	あり
FoundationOne CDx	324	肺癌(EGFR, ALK, BRAF) 悪性黒色腫(BRAF) 乳癌(ERBB2) 大腸癌(KRAS, NRAS) 卵巣癌(BRCA1, BRCA2)	腫瘍組織のDNA	なし	あり
MSK-IMPACT	468	-	腫瘍組織のDNA	あり(末梢血)	あり
Guardant360	73	-	Cell-free DNA (末梢血)	なし	なし
Oncoprime	215	-	腫瘍組織のDNA	なし	なし
NCCオンコパネル	114	-	腫瘍組織のDNA	あり(末梢血)	なし

個別化医療に向けた
マルチプレックス遺伝子パネル検査研究
(Protocol No. NCCH1616)

NCCオンコパネル

実施計画書

Ver. 1.0 作成日 2017 年 11 月 29 日

Ver. 1.1 作成日 2017 年 12 月 19 日

Ver. 1.11 作成日 2017 年 12 月 28 日

Ver.1.2 作成日 2018 年 4 月 19 日

目的

抗悪性腫瘍薬による治療を検討している、またはその可能性がある、治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者を対象として、がん関連遺伝子の変異、増幅、融合を1アッセイで検出可能なマルチプレックス遺伝子パネル検査試薬(NCCオンコパネル*)を用いた解析を行い、actionableな遺伝子異常を有する患者の割合を求めることで、遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する。

* 国立がん研究センター(NCC)で開発された114個の遺伝子の異常を一度に調べる遺伝子検査試薬

概要

対象患者

- 16才以上
- PS 0-1
- 治癒切除不能または再発病変を有する
 - 原発不明がん
 - 標準治療終了、終了見込みの固形がん
- 遺伝子解析が可能な腫瘍(①②のいずれかひとつ)および非腫瘍組織検体(③)が提出できる。
 - 腫瘍組織
 - ① 診療後残余試料
 - ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料
 - 非腫瘍組織
 - ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料(2mL)

Actionableな遺伝子異常

遺伝子解析

あり

観察研究

なし

Primary endpoint:
Actionableな遺伝子異常が検出される患者の割合

Secondary endpoints:

- 対応する分子標的薬による治療を受けた割合
- **既存体外診断薬との結果一致率***
(非小細胞肺がん: EGFR, 大腸がん: KRAS)

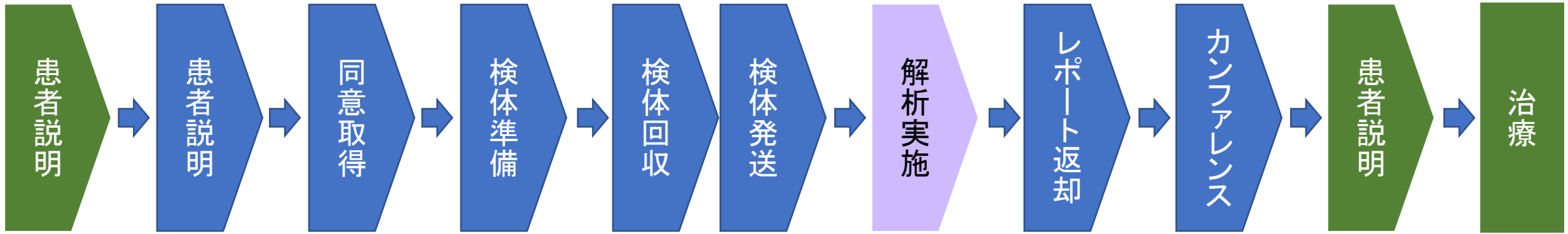
***既存体外診断薬検査結果を有する患者について**

NCCオンコパネル搭載遺伝子 (114個)

変異・増幅/機能喪失対象遺伝子				融合対象遺伝子	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1*	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC*	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1*	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53*	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1*	
BRCA1*	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL*	
BRCA2*	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1*	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2*	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN*		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

赤字: 活性化遺伝子異常を認めた場合に治療方針決定の補助となりうる遺伝子
 青字: 機能喪失遺伝子異常を認めた場合に治療方針決定の補助となりうる遺伝子
 茶色: 融合遺伝子が治療方針決定の補助となりうる遺伝子

がんゲノム診療における診療の流れ



- 各科外来での説明内容
- がん遺伝子検査外来の適応判断
- 腫瘍の組織量の確認
- がん遺伝子検査外来での説明内容
- クリニカルシーケンスの概要
- 治療も含め保険外診療であること
- 二次的所見に関する説明と結果の開示の希望の確認
- 専門スタッフ(医療職)による補助説明

- 病理専門医または病理専門臨床検査技師による精度管理
- パラフィン切片の確認
- 腫瘍含有量の確認
- 薄切/プレパラート準備
- 専門スタッフ(医療職)による検体発送とID管理
- 血液検体の準備

- 精度管理されたシーケンス
- 遺伝子変異情報
- 高品質のレポート
- スコアリング
- 文献キュレーション
- 生物学的/臨床的アノテーション

- 京都大学とのエキスパートパネルでの検討
- 結果の解釈の確認
- 推奨治療の確認
- 二次的所見への対応の必要性の有無
- 各科外来での説明・治療
- 結果の解釈の紹介
- 推奨治療の紹介
- 二次的所見への対応

解析結果について

解析結果には下記の情報が含まれます。

- ① がんの組織中に認められたがん遺伝子変異
- ② その変異に効果が期待される、国内で承認済みの薬剤
- ③ その変異を持つ患者さんを対象とした、国内での臨床試験
- ④ その変異に対して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、もしくは臨床試験
- ⑤ 血縁のある家族の健康に影響を及ぼすかもしれない、生殖細胞系列における遺伝子変異の有無

よい点と注意すべき点

よい点

- ひとりひとりのがんの遺伝子の情報に基づいた、オーダーメイドの医療を提供できる可能性があります。
- がんの遺伝子の情報の解明とそれに対する治療の実績を積み重ねていくことは、未来の医療の発展につながります。

注意すべき点

- 検査行うためにはがんの組織と血液2mLが必要です。
- 本検査を利用しても、治療に結びつく症例は多くはありません(10-20%程度)。診断や治療に有用な情報が何も得られない可能性もあります。
- 見つかった遺伝子変異に対して効果が期待される薬剤を用いて治療を行う場合、その治療費は自己負担となることもあります。
- 本検査を行った場合、血縁のある家族の健康に影響を及ぼすかもしれない遺伝子変異が偶然見つかることがあります(3-5%程度。その場合、専門家によるカウンセリングを受けることができます)。

NCCオンコパネル中のACMGガイドライン遺伝性腫瘍関連遺伝子

Phenotype	Gene
Hereditary Breast and Ovarian Cancer	<i>BRCA1</i>
	<i>BRCA2</i>
Li-Fraumeni Syndrome	<i>TP53</i>
Peutz-Jeghers Syndrome	<i>STK11</i>
Lynch Syndrome	<i>MLH1</i>
	<i>MSH2</i>
Familial Adenomatous Polyposis	<i>APC</i>
Von Hippel Lindau syndrome	<i>VHL</i>
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2	<i>RET</i>
Familial Medullary Thyroid Cancer (FMTC)	<i>RET</i>
PTEN Hamartoma Tumor Syndrome	<i>PTEN</i>
Retinoblastoma	<i>RB1</i>
Tuberous Sclerosis Complex	<i>TSC1</i>
Juvenile Polyposis	<i>SMAD4</i>

「遺伝性疾患の可能性あり」
と判断された場合

臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーから本人・家族への説明を考慮
(確認のための検査は自費になります)

NCCオンコパネルを受けていただくための費用

高度先進医療分の負担額 ¥518,800-

+

保険診療の負担額

↓

合計 約 ¥520,000-

和歌山県がん先進医療支援事業

和歌山県では、がん治療を目的とした先進医療(技術料)に係る費用に対して補助をする制度があります。

- 応募時点で1年以上引き続き和歌山県内に住民登録をしている方
- 国内でがん治療を目的とした先進医療を受けることを決めた方

注)補助を受けていただくには一定の条件(金融資産等)があります。

NCCオンコパネルでは約
25万円の補助

がん治療を目的とした
先進医療(技術料)に係る費用の
2分の1を補助します。
補助限度額150万円



臨床研究の対象とならない場合

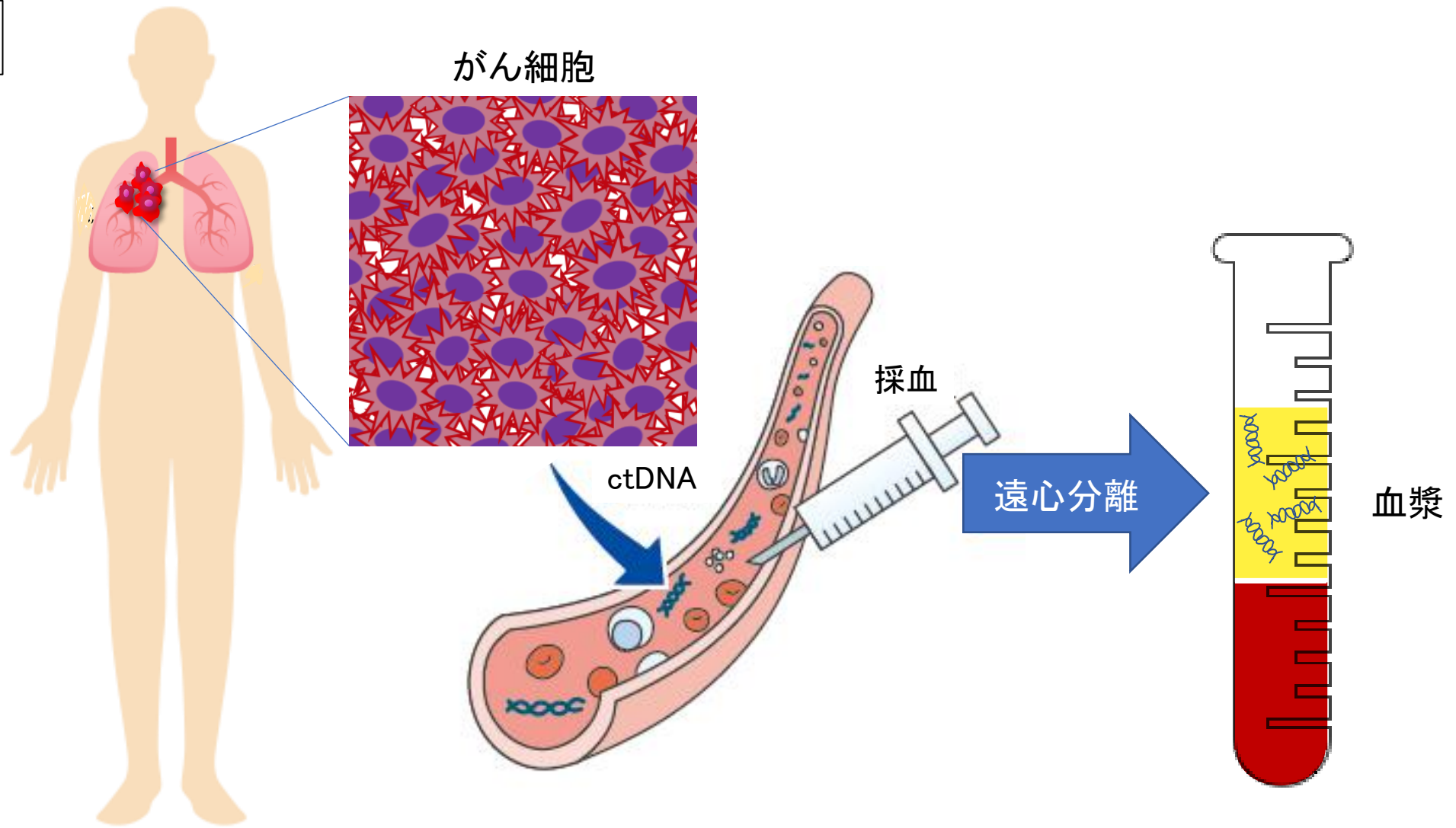
例)

- パネル検査を行うに必要なだけの腫瘍組織の検体がない
- 生検が困難
- 臨床研究が終了(2019年3月予定)し、保険収載されるまでの間



GUARDANT360
KNOW CANCER

20mLの血液を提出することで、73個のがんに関連する遺伝子変異を検出する検査方法の導入も予定しています。



Circulating tumor DNA (ctDNA)

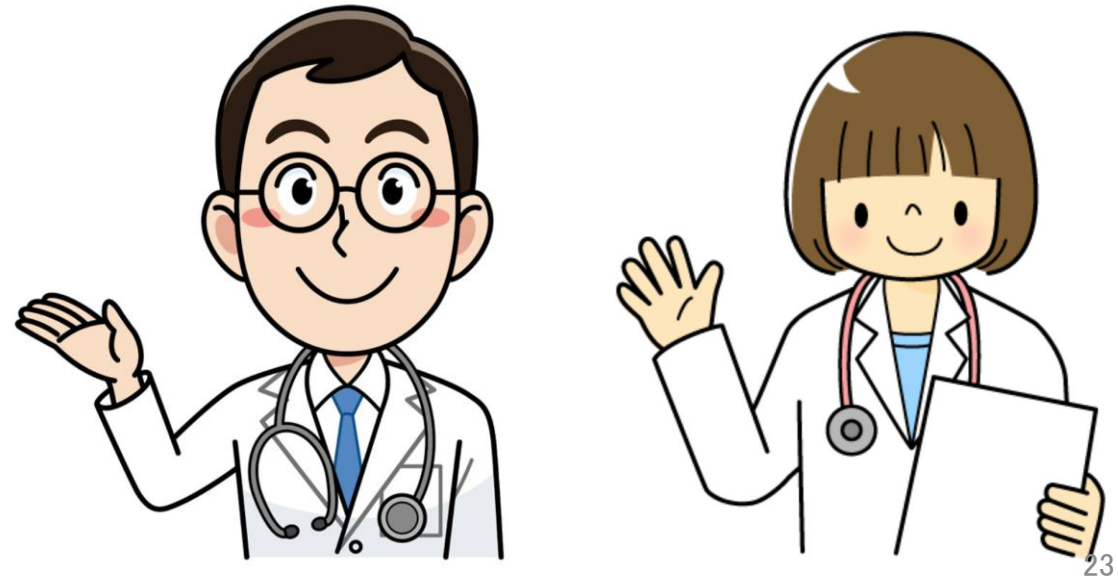
がん細胞からapoptosisやnecrosisなど、さまざまな機序で末梢血中に放出されたDNA断片。このようなDNAは正常細胞からも放出されているため、がん細胞由来のctDNAは微量である。末梢血中に含まれる微量なctDNAを抽出して解析する。

がん遺伝子検査外来の受診を希望される方は

和歌山県立医科大学附属病院におかけの方

- 担当の主治医、あるいは患者支援センターに申し出てください。
- 検査のために適切ながんの標本が当院にあることを確認したのち、がん遺伝子検査外来の予約をお取りします。

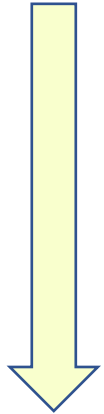
がん遺伝子検査の説明をお聞きになりたい方のご相談にも対応しております。



がん遺伝子検査外来の受診を希望される方は

和歌山県立医科大学以外の医療機関におかかりの方

おかけの医療機関から当院の診療科の予約をお取りください。



初回受診時の担当は各臓器別の診療科になります。

例：胃がん・大腸がんなどの消化器のがん→消化器内科・外科、肺がん→呼吸器内科・外科、乳がん→乳腺外科、泌尿器科のがん→泌尿器科、婦人科のがん→婦人科、骨や筋肉のがん→整形外科）。

* 必要なもの 紹介状 がんの組織標本(ブロック)

初回は各臓器別の診療科を受診します。



お持ちになったがんの組織標本を当院の病理診断科に提出し、標本検査に適切かどうかの確認を行います。

がん遺伝子検査外来の予約をお取りします。

がん遺伝子検査の説明をお聞きになりたい方のご相談にも対応しております。

おわりに

- 2018年10月から、毎週火曜日午後・金曜日午後に外来を開設します。
- 今後ともご指導・ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

ご清聴ありがとうございました。