

当院における がんゲノム医療 への取り組み



【写真左上】
趙 明華 (医療支援室事務員)

【写真右上】
藤本 康二 (がん診療センター長
消化器外科部長)

【写真左下】
結縁 幸子 (がんゲノム診療科長)
(乳腺科医長)

【写真右下】
高岡 貴子 (乳がん看護認定看護師)

▶ 当院のがん診療の歩み

当院は、2011年に県指定がん拠点病院の認定を受け、以後、神戸医療圏(神戸市)の診療所・病院から患者さんをご紹介いただき、院内のがん診療体制を整備しながら地域の皆様にごん診療を提供してまいりました。その結果、2021年4月に国指定の地域がん診療連携拠点病院に認定されました。それに伴い、がん診療に関係する診療科・部門間の連携強化を目的に、2022年9月にがん診療センターを設立しました。これからも全職員が一丸となって地域の皆様によりよいがん診療を提供していきたいと考えています(表)。

表

2011年4月	(兵庫県指定)がん拠点病院に認定
2021年4月	(国指定)地域がん診療連携拠点病院に認定
2022年9月	がん診療センター設立(がんゲノム相談室を併設)
2023年1月	がんゲノム医療連携病院に認定(京大病院と連携)
2023年4月	がんゲノム診療科、がんゲノム外来の立ち上げ

従来のがん治療は、手術、抗がん剤、放射線が3本柱でしたが、近年、これらに加えがんゲノム医療が注目されています。がんゲノム医療とは、がん細胞のゲノム情報を解析することで、より適切ながん治療法を提供する医療のことを指します。がん組織や血液中に循環しているがん細胞のDNAを取り出し、次世代シーケンシングなどの技術を用いて、ゲノム情報を解析します。発生している遺伝子変異の情報を基に、がん細胞が増殖する仕組みを分析し、適切な薬剤を選択することができます。

このように、がんゲノム医療は、がん患者の遺伝子情報を分析し、がんの原因や進行状況を理解し、より個別化された治療法を提供することを目的としています。

今後急速に発展しがん治療に大きく貢献することが予想されるがんゲノム医療に対応すべく、本年1月にがんゲノム医療連携病院に認定を受け、4月からがんゲノム外来を開始いたしました。

▶ がんゲノム診療科、がんゲノム外来の紹介

2023年4月より、がんゲノム診療科がんゲノム外来を本格的に始動いたしました。がんゲノム外来では、①生殖細胞系列の遺伝子変異による遺伝性腫瘍症候群の診断を目的とした遺伝学的検査と、②癌組織における体細胞系列の遺伝子変異を調べ効果が期待できる分子標的薬を探索するがん遺伝子パネル検査(CGP: comprehensive genomic profiling)の実施を担当します(表1)。

表1 <がんゲノム外来担当表>

実施日	毎週 火曜日	第2・3・4金曜日
担当者	医師(午前)結縁(午後)藤本 認定遺伝カウンセラー 看護師	医師(午前)藤本 看護師
場所	病院2F ①番	病院2F ①番
主な内容	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝カウンセリング 遺伝学的検査(BRCA, 他) CGP検査 	<ul style="list-style-type: none"> CGP検査 遺伝学的検査(BRCA, 他)
費用の概略	遺伝カウンセリング・遺伝学的検査 ー保険診療の条件を満たすBRCA遺伝学検査(3割負担の場合) 約65,000円 ー自費診療の場合 遺伝カウンセリング: 初回10,000円 2回目以降5,000円/回 遺伝学的検査は検査項目に応じて別途費用が必要 CGP検査 (3割負担の場合) 検査費用 約150,000円 評価提供料 約40,000円	

当院では 2017 年より、BRCA1/2 遺伝子変異が原因である遺伝性乳癌卵巣症候群 (HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome) が疑われる乳癌患者さんの診療に対応するため、認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリング室を開設し、遺伝カウンセリングと BRCA 遺伝学的検査を行ってきました。日本人データでは乳癌患者さんの約 4% に遺伝的に乳癌になりやすい HBOC の方が含まれることが知られています。生殖細胞系列の遺伝子変異は生涯変わることがなく、子孫に 50% の確率で引き継がれるなど血縁者と共有する可能性があることから、遺伝カウンセリングを行って遺伝子変異の有無を知ることの利益・不利益について十分理解いただくことが大切です。一方、BRCA 遺伝学的検査で HBOC が判明した際には、乳房や卵巣に対する予防的切除や早期発見のためのサーベイランスの提案など積極的な対応が可能となります。加えて、BRCA 変異陽性の場合に治療効果が期待できる分子標的薬 (オラパリブ) に対するコンパニオン診断 (薬剤選択) としての BRCA 遺伝学的検査も実施してきました。コンパニオン診断では、HBOC の方に罹患率の高い前立腺癌や膵臓癌の方も対象となります。

2020 年以降、上記の BRCA 遺伝学的検査の保険

適用の範囲が拡大しました (表 2)。当院における BRCA 遺伝学的検査の出検数も急速に増加しており、2022 年の年間 BRCA 遺伝学的検査数は 155 件に達しました (図 1)。このような検査数の増加に対応するため、2022 年 6 月より遺伝カウンセリング室を発展させたがんゲノム相談外来を運営してきました。同時に、昨今のがん診療において実用化した CGP を当院で実施するための環境整備を開始し、2023 年 1 月には、がんゲノム医療中核拠点病院である京都大学医学部附属病院のがんゲノム医療連携病院に認定されました。がんゲノム外来では各診療科で治療中のがん患者さんで CGP が適応となった方への情報提供や出検を目的とした診療も行っています。

CGP ではがん患者さんのがん組織や血液から DNA などを取り出し、がんの発生に関わる複数の「がん関連遺伝子」の変異を一度に調べることが可能であり、現在、標準治療終了後の再発・転移がん症例に対し 3 種類の CGP が保険収載されています (表 3)。近年、遺伝子変異によってできた異常なタンパク質 (分子) を標的とする分子標的薬が進歩し、同じ臓器のがんでも、がんの遺伝子変異の違いによって患者さん一人ひとりに合わせた薬剤の選択する考え方が普及しました。そして、違う臓器のがん

でも、共通のがんの遺伝子の変異があるならば同じ薬剤が効果を示すことも期待できます。CGP で検出された遺伝子変異に対する生物学的意義付けや対応する薬剤の有無、推奨すべき薬剤や臨床試験の順位付けは、腫瘍内科医を主とするがんゲノム医療の専門家達によるエキスパートパネルで検討し、患者さんに還元されます。当院がんゲノム診療科においても、京都大学が主催のエキスパートパネルに参加し、専門性の高い最先端のがんゲノム医療を院内でがん治療と立ち向かう患者さんへ迅速に提供することに尽力していきます。

このように CGP はがん診療において理にかなった個別化治療として夢や希望を与えてくれますが、治療選択に役立つ可能性がある遺伝子変異が見つ

図 1

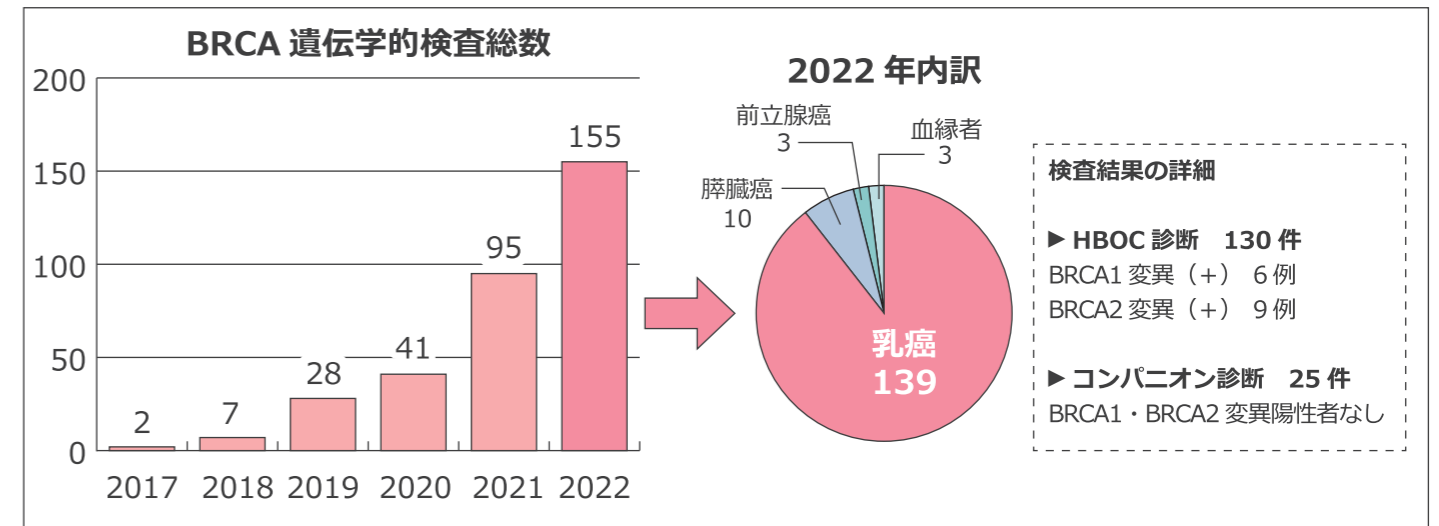


表 3

CGPの種類	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	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル
検体の種類	組織+血液	組織	血液
調べるがん関連 遺伝子数	124	324	324

<検体別 がん遺伝子パネル検査の特徴>

組織検体の場合:

- 出検時に腫瘍細胞の存在を確認することが可能
- 形態学的評価と分子的評価の両方が可能
- 検体採取時に侵襲的な処置が必要
- 検体の質・量が不十分な場合、正確な検査結果が得られない可能性

血液検体の場合:

- 組織検体におけるがんゲノム情報の不均一性を捉え、全身状態を表したプロファイリング情報の取得が可能
- 侵襲性が低く、検体が採取しやすい
- ctDNA (circulating tumor DNA: 血中循環腫瘍DNA) の量が不十分な場合、正確な検査結果が得られない可能性

<評価項目の特性: FoundationOne® CDxの場合>

- がん関連遺伝子について塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、及び再編成を一括検出および変異解析
- 複数の遺伝子変異等に対応する国内承認薬の該当がん種への適応の判定補助 (コンパニオン診断)
- 免疫チェックポイント阻害剤を用いた癌免疫療法の有効性との関連があるバイオマーカーとして、MSI (Microsatellite Instability: マイクロサテライト不安定性) 判定及びTMB (Tumor Mutation Burden: 遺伝子変異量) スコアの算出

かる割合は約半数であり、遺伝子変異があっても使用できる薬がない場合もあることから、現状では実際に治療 (臨床試験を含む) に結びつく方は 10% 程度にとどまります。CGP に代表されるがんゲノム情報に基づく医療は発展途上であり、国はゲノム

解析で得られる配列情報および診療情報を集約・保管・共有し、国内での治療支援や研究開発の促進に役立てる機関としてがんゲノム情報管理センター (C-CAT: Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) を設置しています。

表2 <BRCA遺伝学的検査 保険適用の範囲>

- ・乳癌を発症しており、以下のいずれかに当てはまる
 - 45 歳以下の乳癌
 - 60 歳以下のトリプルネガティブ乳癌
 - 2 個以上の原発性乳癌
 - 第3 度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者が1 名以上がいる
- ・卵巣癌、卵管癌および腹膜癌
- ・男性乳癌
- ・癌発症者でPARP 阻害薬に対するコンパニオン診断の適格基準を満たす場合
 - HER2陰性の手術不能または転移再発の乳癌
 - HER2陰性の術後再発高リスクの乳癌
 - Stage III/IVの卵巣癌
 - 遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
 - プラチナ系抗がん剤を含む化学療法後の治癒切除不能膵癌
- ・CGP検査でBRCA1/BRCA2 の生殖細胞系列の病的変異保持が疑われる場合

<HBOC診療に関連する保険適用(その他)>

- ・遺伝カウンセリング
- ・BRCA遺伝子変異陽性の場合
 - 乳癌患者: 対側乳房切除術、卵巣・卵管切除術
 - 卵巣癌患者: 両側乳房切除術
 - 乳房切除術を希望しなかった場合の乳房造影MRI検査

当院がんゲノム診療科でも、CGPの結果と紐付いた匿名化した臨床情報をご本人の同意の上でC-CATに登録し、将来の患者さんのための医療の質を高めることに役立てることに協力していきます。

さて、CGPを行った際の二次的所見として、遺伝性腫瘍症候群の原因となる生殖細胞系列の遺伝子変異を示唆する遺伝子変異が見つかることがあります。この場合は、冒頭に述べた遺伝カウンセリングの対象となり、状況に応じて確定診断のための遺伝学的検査を行います。ここで対象となる遺伝性腫瘍症候群はHBOCに限りません。そもそも遺伝性腫瘍症候群はHBOC以外にも複数あり(表4)、たとえ乳癌でもHBOCだけに焦点を当てた検査で全てを判断することはできません。CGPで既に疑わしい遺伝子変異が判明している場合や臨床背景や家系図から原因遺伝子が推測される場合には特定の遺伝子のみを調べますが、マルチ遺伝子パネル検査(MGP: Multigene panel testing)を用いて遺伝性腫瘍に関連する遺伝子をまとめて調べる方法もあり、世界的にみると遺伝性腫瘍症候群の診

断方法としてMGPが普及しています。現在、国内でMGPは保険収載されておらず自費診療になりますが、必要症例に対してはがんゲノム外来でMGPの出検も行ってきます。また、遺伝性腫瘍症候群の診療では、未発症の血縁者診断を行うことも大きな役割の一つとなります。未発症の遺伝子変異陽性者に対する予防治療や早期発見のためのサーベイランスは、がんゲノム医療ががん死低減に貢献するための重要なポイントの一つと言えます。がんゲノム診療科ではサーベイランス外来を設けて、未発症の遺伝子変異陽性者の健康管理の継続や発症時の各診療科との連携についても支援していきます。

これまで述べましたように、がんゲノム診療科がんゲノム外来の開設にあたり、院内で種々の準備を行ってまいりました。しかしながら、我々はようやくスタートラインに立ったばかりです。今後も近隣のがんゲノム医療の専門家と連携して知識を習得し、院内では診療科横断的かつ多職種参加で協力して、地域のがん診療に貢献できる組織に成長・発展させていきたいと考えています。

表4

代表的な遺伝性腫瘍症候群	原因遺伝子	罹患しやすい腫瘍
遺伝性乳癌卵巣癌症候群	BRCA1、BRCA2	乳癌、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌、膵臓癌、前立腺癌
リンチ症候群	MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM	大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、胆道癌、尿路癌、卵巣癌
家族性大腸ポリポーシス(FAP)	APC	大腸ポリープ、大腸癌、胃・十二指腸・小腸ポリープ、甲状腺癌、骨腫瘍、デスモイド腫瘍
MEN (I型, II型)	MEN1、RET	膵・消化管神経内分泌腫瘍、下垂体腫瘍、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫
網膜芽細胞腫	RB1	網膜芽細胞腫 2次癌(肉腫・悪性黒色腫)
リー・フラウメニ症候群	TP53	乳癌、骨肉腫、脳腫瘍、軟部肉腫、副腎皮質癌、白血病、肺癌、消化器癌

Medical News

2023年4月
Vol.189

Shinko Hospital

Contents

■当院におけるがんゲノム医療への取り組み

■新入職・退職医師紹介

■神鋼記念病院理念

公益性を重んじ、質の高い医療を通して皆様に愛される病院を目指します。

■基本方針

1. 快適な医療環境と医療設備を整え、安全で質の高い医療を提供します。
2. 患者さんの人格や価値観を尊重し、プライバシーを守ることを約束します。
3. 断らない救急医療を目指し、地域社会の信頼と期待に応えます。
4. 地域の医療機関や行政との連携を密にし、切れ目のない医療サービスの提供に努めます。
5. 高い医療技術を持った人間性豊かなスタッフを育成します。

社会医療法人神鋼記念会
神鋼記念病院

〒651-0072 神戸市中央区脇浜町 1-4-47
TEL:078-261-6711 (代表)

FAX:078-261-6726

URL: <https://shinkohp.jp>

発行責任者: 理事長 山本 正之

編集責任者: 神鋼記念病院広報委員長

松本 元

講演会などの
詳しい情報はこちらから!!

<https://shinkohp.jp>