

新春放談

がんゲノム医療時代の幕開け



語り手

中谷 中 先生

(三重大学医学部附属病院 中央検査部部长 教授)

平沢 晃 先生

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻
腫瘍制御学講座 臨床遺伝子医療学分野 教授)

谷田部 恭 先生

(国立がん研究センター 中央病院 病理診断科 科長)

(五十音順)

聞き手

宮地 勇人 先生

(東海大学医学部 基盤診療学系臨床検査学 教授)

I. はじめに

宮地 それでは、モダンメディア 2020 年新春放談「がんゲノム医療時代の幕開け」を開催させていただきます。本日はご多忙の中、座談会にご参加いただきありがとうございます。私は本日の司会進行をさせていただきます東海大学基盤診療学系臨床検査学の宮地勇人です。

まず、「がんゲノム医療時代の幕開け」というタイトルの趣旨をご紹介します。

近年、ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進に向けた議論とそれを踏まえた環境・体制整備が加速しています。これにより、個人に最も適した治療の選択を可能とする本格的ながんゲノム医療の推進が期待されています。

第3期がん対策推進基本計画に基づき、国民が全国どこにいてもがんゲノム医療を受けられる体制を構築するため、「がんゲノム医療中核拠点病院（中核拠点病院）」と「がんゲノム医療連携病院」が指定されております。中核拠点病院は、がんゲノム医療を牽引する高度な医療を有する医療機関として必要な機能を有することを要件としています。中核拠点

病院と連携してがんゲノム医療を行うがんゲノム医療連携病院と協力しながら、がんゲノム医療が適切に提供されるよう努め、情報共有や人材育成も行います。さらに、がんゲノム医療を提供する機能を有する医療機関として、がんゲノム医療の拠点となる病院（がんゲノム医療拠点病院）が2019年9月に指定されました。このように、がんゲノム医療を受けられる体制の構築が急速に進められております。また、2019年6月には、がん遺伝子パネル検査が保険収載されております（図1～3）。

がんゲノム医療では、技術革新に基づく先進検査の開発・実用化とともに、環境・体制整備を踏まえて、患者がゲノム医療の恩恵を受けられます。その成果の享受は、具体的には、患者説明（検査）、検体準備、シーケンス実施、レポート作成、専門家会議、患者説明、治療、さらにはデータ収集、これら一連のプロセスの質が確保されることが前提となります。シーケンス実施だけを見ても、良質な検体が確保されて初めてプロファイリングデータ取得ができますし、また、治療標的としての介入（action）が期待される「actionable」な変異確認、利用可能な治療薬の選択がなされて初めて、治療が実施可能となり、またその効果が得られます。換言すれば、各

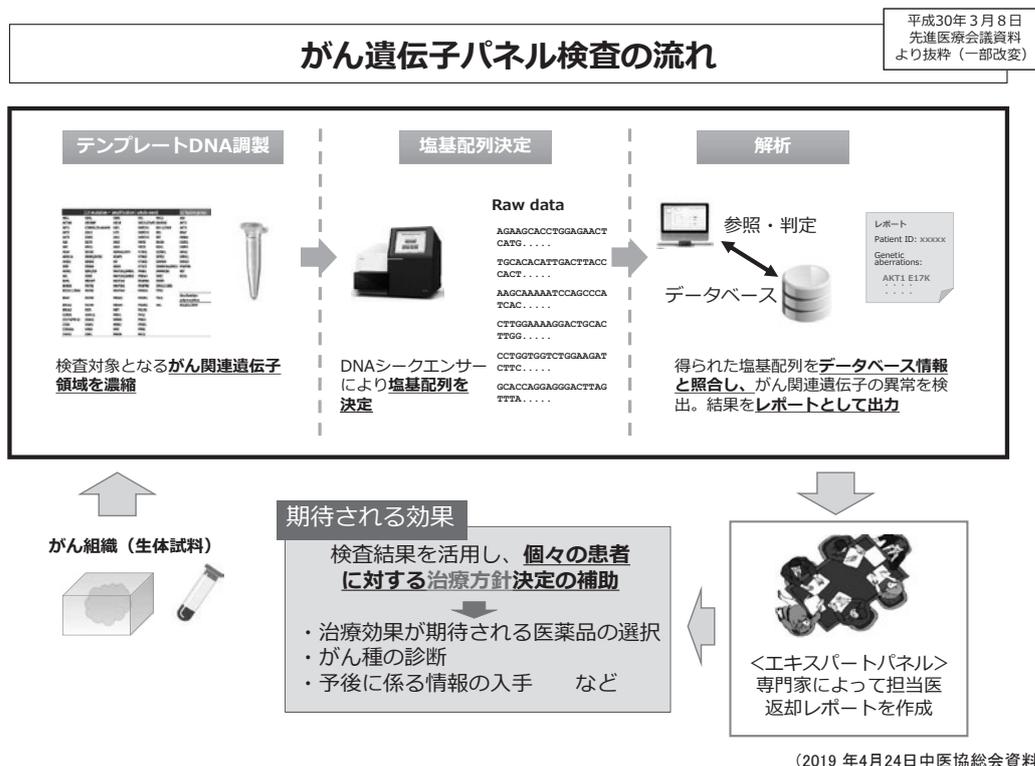


図1 遺伝子パネル検査の保険適用

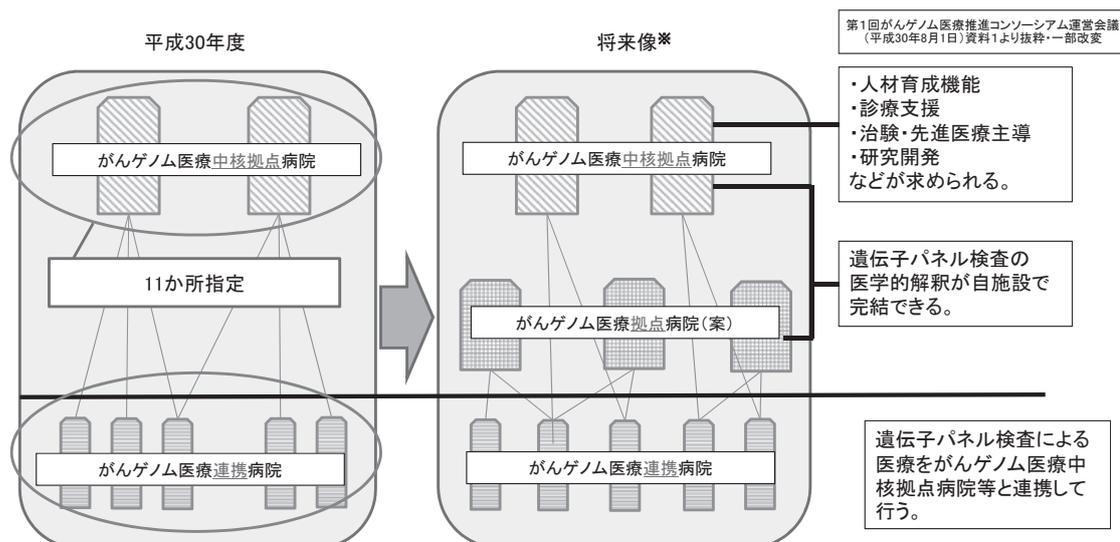


図2 がんゲノム医療中核拠点病院等

がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療連携病院(2019年4月時点)



図3 がんゲノム医療拠点病院(34カ所)

プロセスが適切に行われないうえに、適切な医療を受けられない可能性もあります。すなわち、次世代シーケンシング(NGS)をはじめ新たな解析技術に基づく検査サービス提供においては、国際的な品質保証の取り組みや標準化の活動を踏まえて、精度保証する体制のもと、適切な実施と利用が望まれます(図4)。

本座談会では、検査室側、診療側、病理側、それぞれの立場から、個人に最も適した治療の選択を可能とする本格的ながんゲノム医療の推進の現状と課題について情報交換、意見交換をすることで、より多くの患者が恩恵を受けられるためのがんゲノム医

療の環境・体制構築の現状を総括するとともに、より良質ながんゲノム医療の推進に向けた課題対応と展望を語り合うことを目的としております。

語り手の先生方をご紹介します。検査室側の代表として、三重大学医学部附属病院中央検査部・ゲノム診療科教授の中谷中先生にお越しいただきました。診療側としては、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻腫瘍制御学講座(臨床遺伝子医療学分野)教授の平沢晃先生にお越しいただいております。病理側からは、国立がん研究センター中央病院病理診断科科長の谷田部恭先生にお越しいただいております。お三方それぞれの専門領域で、

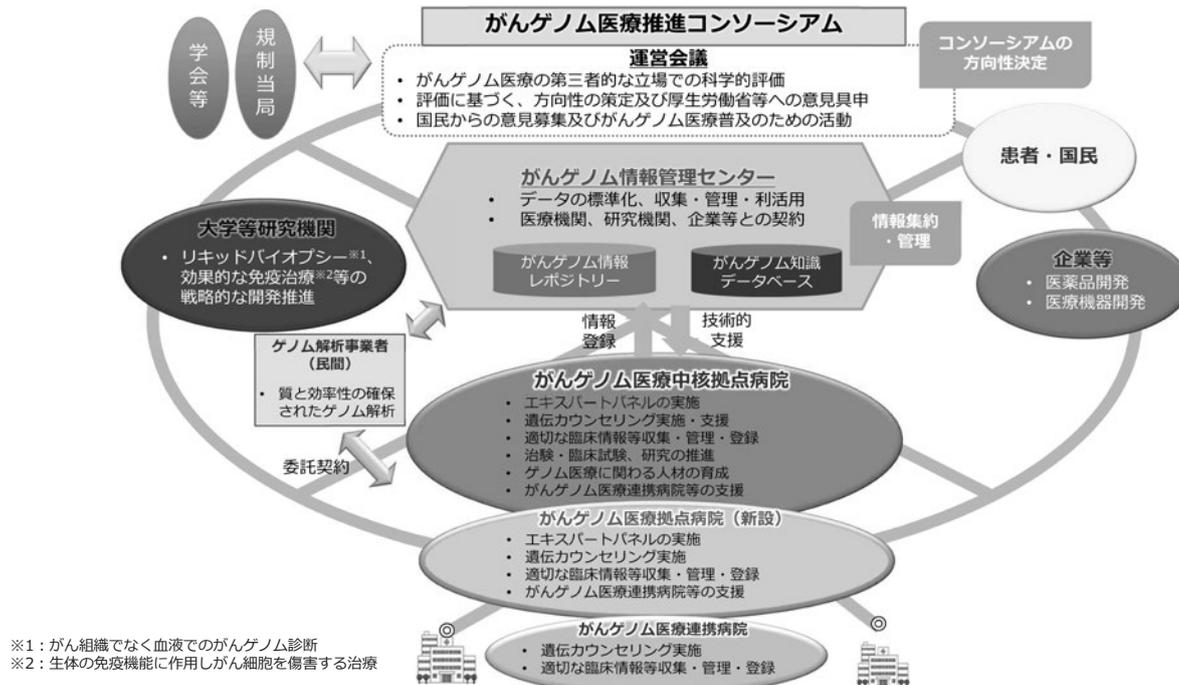
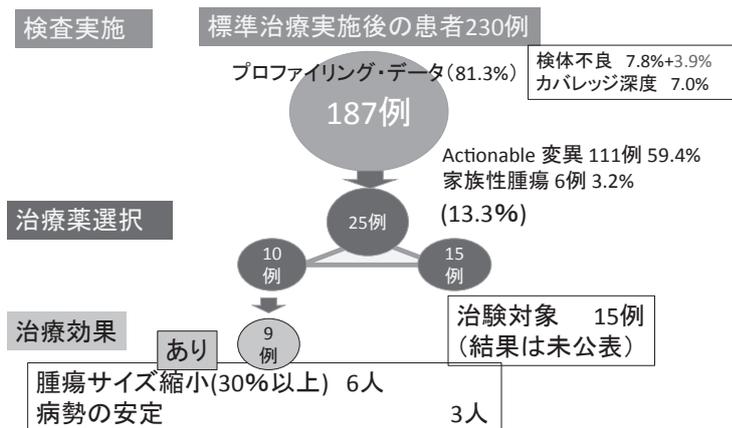


図4 がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割



Sunami K, et al. Cancer Science 2019; 110: 1480

図5 遺伝子パネル検査の成績
(NCC オンコパネル、TOP-GEAR project の報告)

がんゲノム医療のオピニオンリーダーとしてご活躍されているお立場からお話をいただくとともに、3つの領域での意見交換ができればと考えておりますので、よろしくお願いたします。

それでは、まず、がん遺伝子パネルの検査、保険収載された検査について、簡単にレビューをさせていただきます。

2019年6月に保険収載されたものの一つですが(図5)、NCC Oncopanelは、TOP-GEARプロジェクトというスタディ結果報告に基づいて薬事承認を

されています。検査は標準治療実施後の患者さん230例に対して、実際にプロファイリングデータが取れたのは187例で約81.3%。2割近くの患者さんでプロファイリングデータが取れなかった理由は、検体不良が7.8%、クロス汚染の可能性があるので3.9%、カバレッジ深度（読まれた回数）不足が7%ということです。actionableな変異が111例(59.4%)。家族性腫瘍は6例(3.2%)。その中で治療薬の選択につながったのが25例(13.3%)ですが、そのうち15例が治験対象で、結果は未発表になっておりま

す。残りの10例について、腫瘍サイズの縮小または病勢の安定が合わせて9例ということで、治療薬が見つかった方においては非常に治療効果が高いことが示されています。

ただ、このスタディ全体を見渡しても、検査で実際には結果が得られなかった患者さんもいらっしゃいますし、治療薬が見つからなかった患者さんもいますし、さまざまな課題がございますので、皆さま方の専門の視点で問題を整理していただければと思っています。

読者の方々は、検査に関わる方、または実際の診療に関わる方がいらっしゃいますので、そういう視点で、読者にとって有益な情報交換ができればと思います。よろしくお願いします。

II. 検査室側の視点から

宮地 それでは、まず検査室側として中谷先生から、検査に関する大きな視点で全体をお話いただければと思います。

中谷 先ほど宮地先生からお話がありましたように、187名の方がパネル検査に入られたわけですが、実際には230名の方が検査対象に入りました。それが、7.8%の方が抽出したDNAの量や質が不十分なサンプルエラーということで、実際の検査に入れませんでした。さらに、検体は良好で検査に入ったものの、検査データが得られない人が12%いました。われわれ検査室側としてはこの点を改善したいと考えております。

検査の成功率、つまり検査のfailureを減らすためには、検体や検査の品質確保が非常に大事になってくると思っています。さまざまなエキスパートパネルを見ておりますと、診療科の先生方はデータありきというか、出たデータをそのまま丸のみしてやっているように見えますが、そのデータの品質が本当に良いのかどうかを検討されているのでしょうか。先ほど宮地先生は、depth(深度)が足りないのでプロファイリングデータが得られないと言われましたが、いま保険診療として認められているFoundation Oneの報告書には、depthは表示されていないために、検査の品質が不明となっています。そのようなことも含めて、検査側からももう少し監視したいというのがわれわれの意見です。



中谷 中先生

厚労省も、検査の品質確保の第三者認定の必要性を示しています(がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件の見直しについての考え方、2019年5月27日)。その後の疑義照会の中で、がんゲノム医療の中核拠点病院ないしは拠点病院の検査室の第三者認定は、病理検査室は、ISO 15189、CAP-LAP(米国病理学会 検査室認定プログラム)、CLIA(米国臨床検査室改善修正法)、それから日本病理精度保証機構、この4者の認定が望ましいと説明しています。実際にNGS(次世代シーケンサー)をオペレーションする検査室ではCAP-LAPが必要と書かれていますが、これは日本の制度ではないのに厚労省がこれに準拠しているというのは、何らかの問題があるのではないかと思います。宮地先生が頑張られて、遺伝子関連検査のためのISO 15189 ガイダンス文書というのを策定されていますので、今後はそのISO 15189 施設認定が中心になっていくのではないかと考えております(図6)。

がんゲノム医療では、ほとんどの検査は外注ということになっていますが、認定審査機関であるJAB(日本適合性認定協会)の品質確保への要求事項の中では、外注検査であっても、その品質に検査室が責任を持たなければいけないと記載されております(図7)。それは診療科の先生に任せるのではなくて、検査室が品質確保に責任を持たなければならないということです。検査結果に記載されるのは、委託元の検査室の名前であって委託先のものではないということも明記されておりますので、外注したとしても委託先だけに管理責任があるわけではなく、検査室にも責任があると考えられるのです。さらに、検

令和元年(2019)5月27日

がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件の見直しについての考え方(案)

がんゲノム医療提供体制については、平成29(2017)年12月に、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」(平成29年12月25日健発1225第3号厚生労働省健康局長通知の別添。以下「整備指針」という。)を策定し、これに基づき、がんゲノム医療中核拠点病院(以下「中核拠点病院」という。)の指定や、がんゲノム医療連携病院(以下「連携病院」という。)の公表など、がんゲノム医療の実装化に向け、取組を進めてきた。

今般、がんゲノム医療の更なる充実に向け、「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」を開催し、議論を行ったため、下記ⅠからⅢのとおり、議論の結果を報告する。なお、下記Ⅰ及びⅡを踏まえ、整備指針の見直しを行うこととする。

事務連絡
令和元年5月31日

地方厚生(支)局長等
都道府県衛生主官部(局)
運営主官課(部)
がん対策推進課(室)
都道府県衛生主官部(局)
国民健康保険主官課(部)
都道府県後期高齢者医療主官部(局)
後期高齢者医療主官課(部)

御中

厚生労働省健康局長・疾病対策課
厚生労働省医業・生活衛生局医業品質管理課
厚生労働省医業・生活衛生局医業品質管理課
厚生労働省医業・生活衛生局医業品質管理課

遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点の送付について

【FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム】

問1 令和元年6月1日付けで保険適用された FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル及び OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムについて、同年5月31日付け改正留意事項通知において、「本検査の実施に当たっては、シークエンサーシステムを用いた検査の品質・精度の確保のために必要な措置を講ずることとし、シークエンサーシステムを用いた検査に係る適切な第三者認定を受けた保険医療機関で実施すること。なお、本検査を衛生検査所に委託する場合は、同様の第三者認定を受けた衛生検査所のみ委託すること。」とあるが、「適切な第三者認定」とは何を指すか。

(答) 遺伝子関連検査のうち、特にシークエンサーシステムを用いた検査の精度管理に係る認定をもつ第三者認定である必要があり、現時点では米国病理医協会(CAP)の第三者認定が該当する。なお、今後新たに適切な認定制度が確認されたら改めて周知を予定である。

**ISO15189
CAP-LAP
CLIA
日本病理精度保証機構?**

**CAP-LAP
のみ**

CAP-LAP: CAP(College of American Pathologist) Laboratory Accreditation Program
CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments

厚生労働省「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」より
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04474.html(引用2019/11/1)

厚生労働省「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点の送付について」
厚生労働省「疑義解釈資料の送付について(その15)」より
<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000515343.pdf>(引用2019/11/1)

がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方
(第2.0版)

臨床検査振興協議会

発行日: 2019年11月15日

臨床検査振興協議会「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第2.0版)」より

図6 検査の精度管理の今後の課題

査報告書の保存も要求事項としてあり、検査室がもう少し品質確保に注力しなければいけないのではないかと考えているところです。

概要としてはそういうことですが、実際的には日々の検査の品質確保をどうやっているかが課題です。例えば、検体品質の確認には、DIN (DNA Integrity Number) 値がよく使われていますが、他方で、DNAの断片化率をみるという方法があります。どちらを使うほうが良いか、いま検討している次第です。

解析自体の品質確保の例としては、次世代シークエンサーの解析の手順の中で、DNAライブラリを調製してその品質検査、その後の解析手順の精度管理をどうするかといったことを検討しております(図8)。ISO 15189 認定審査の現地実技試験でも、精度管理用試料を使って精度管理をしようという試みを伺っています。われわれのところでも、精度管理用試料で精度保証ができるかどうかということを検討しています。一例として、AcroMetrix Oncology Hotspot コントロールを各ランで測定して、

4.5 委託検査室による検査

4.5.1 委託検査室及びコンサルタントの選定と評価

b) この国際規格を満たしていることを確実にするには、認定を受けた臨床検査室であれば通常は満たされていると考えられる。臨床検査室は、検査を委託するすべての委託先検査室の検査結果(4.5.2)及び当該業務に関するこの規格への適合性の証拠の記録を維持しなければならない。

規格中の「検査室」は委託元検査室を示し、委託先検査室は「委託検査室」と厳密に識別され文書化されている。

検査室は、遺伝子関連検査工程の一部を外部委託する場合であっても委託先の選定と評価を行う。

注:consultants は委託元のコンサルタント(複数)を意味する

注:referral consultant は委託先のコンサルタントを意味し、委託先が更に委託したコンサルタントであるかもしれない。

4.5.2 検査結果の提供

この項は、臨床検査室がその通常サービスの一部を、委託する必要がある場合(例えば、一時的に能力がなくなる、作業量過剰が理由の場合など)又は臨床検査室が専門知識を拡大するニーズがあり検査を委託し、その結果を報告する場合に該当する。

名称及び所在地を入れる検査室は委託元検査室であって委託先ではない。

検査室は少なくとも委託先からくる検査報告書を保存しなければならない。

検査室は、委託した検査の結果が医師等の依頼者に届くことを確実にする責任があり、その証として結果が報告されたことについての記録も維持管理すべきである。タイムリーに受領できなかった結果を、フォローアップする手順があるべきである。

注:検査部長が医師でないときには、医師をコンサルタントとしておくのが望ましい。

委託先の結果に委託元が追加解釈した場合は、誰が行ったかを含め明確に識別されなければならない(電子的な識別を含む)。

医療機関又は衛生検査所等で行われる遺伝子関連・染色体検査によって得られた 遺伝子の配列データを受領し、専用のソフトウェア、プログラム又はデータベース等を利用して当該遺伝子の配列データについて解析することにより、遺伝子変異の詳細情報を付加する場合は、臨床検査技師等に関する法律に規定する検体検査に該当しないため、衛生検査所登録は要しない。しかし、あらかじめ遺伝子の配列データの提出条件及び付加する情報の信頼性等について、解析を依頼する医療機関又は衛生検査所等の関係者に周知しておくとともに、その他、作業書の作成及び情報セキュリティ対策等について、必要に応じて衛生検査所指導要領を参考にすることが望ましい。(厚生労働省医政局からの事務連絡「医療機関、衛生検査所等における検体検査に関する疑義解釈資料(Q&A)」H30.11.29 の A4-3 より)

「JAB RM300:2019 第5版 認定の補足要求事項-臨床検査室-」より



図 7



図 8 次世代シーケンサー解析の手順

各ランがきちんと測定されているかを確認しています。各ランでの検出率の CV 値が 1% 以下に抑えられておりますので、安定した解析品質が確保されていることを実証しています。これ以外にも、Horizon 社の OncoSpan という精度管理試料をさまざまな施設で測定していただきましたが、これも管理試料と

して使えるのではないかと考えています。こういった精度管理を積極的に普及させる必要があると思います。

これまで診療側の先生方は、検査の精度管理をあまり気に留めておられなかったので、検査室の側から精度管理の提案をしていきたいと考えております。

宮地 ありがとうございます。中谷先生には、検査室を管理する立場から、検査の品質保証における課題と対応、外部委託する場合の検査室の役割、また、検査の実施をする場合にはその精度を確保するための精度管理試料の利用ということをお話いただきました。また、検査室そのものが第三者認定を受けていくことが求められておりますので、その場合に、CAPのみならず、遺伝子関連検査のためのISO 15189のプログラムについてもご紹介いただきました。

精度管理に関して先ほどのお話は、内部精度管理という意味ですか。

中谷 内部精度管理です。外部精度管理というのも必須のものですが、日常診療の中で各測定の精度管理をどうしていくかという問題に直面していると思います。例えば生化学検査でしたら、100検体に一度コントロールを入れるといったことをやっていますが、NGSの場合はどうすればいいか、考えねばならないと思います。

宮地 今回の検体検査の精度の確保に係る法改正では、遺伝子関連検査の内部精度管理は義務になっておりますので、環境づくりというのは非常に重要だと思います。一方で、外部精度管理に関しては努力義務ということになってはおりますが、外部精度管理についてはいかがでしょうか。

中谷 努力義務というのは、義務ではないだけで、やはり今後やっていかないといけないことだろうと思います。逆に、努力義務程度に収めてしまったのがちょっと不思議ですね。それは制度がなかったからで、制度さえ作れば、義務として落とし込まれていくのではないかと思います。

宮地 私は、法改正において裏方をやらせていただいた立場から申しますと、法律の文言というのは、全国どこでもできる状況でないと、義務化までは持っていけないのです。先生ご指摘のとおり、外部精度管理については、日本において環境・体制が整っていませんので、これを義務化するといきなり検査提供そのものが滞ってしまうということで、努力義務になっております。

ただし、努力義務でありながら、今度、がん遺伝子パネルの保険収載については第三者認定が実施施設の要件になっていますから、そこで外部精度管理が要求事項の一つになります。ここに焦点を当てていきますと、がん遺伝子パネルを行う施設の施設間

比較ですが、検出ターゲットの遺伝子一つを見ても、大きな施設間差があります。アレル頻度が有意に低い検査室では、腫瘍比率が低い検体での結果が偽陰性になってしまう懸念があります。この点は、内部精度管理だと見抜けません。見抜けないものは施設内で何回やっても同じ結果で、再現性はいいということになります。外部精度管理をやった初めて分かります。

中谷 ただ、遺伝子検査の精度管理のところで、遺伝子の変異というのはどの方法でも100%一致しないといけないみたいな感覚が少し見受けられますが、検査ですからどの辺から臨床検査としてOKとするか、カットオフの基準はもうちょっと明確にすべきであると思います。例えば95%一致すればいいとか、そういった基準も必要ではないかという気がします。

宮地 有意に検出率が低い、アレル頻度が低いなど結果解釈、さらに治療薬選択に影響する測定性能の限界に関する情報は、検査の利用者に伝える努力は必要になると思いますが、いかがでしょうか。

中谷 ただ、プラットフォームとパネルは、大変たくさん種類があって、組み合わせがいくつもあるので、外部精度管理で統一化させるというのはなかなか難しいかなと思っています。今、臨床化学会遺伝子検査専門委員会でもさまざまに試みていますが、結局、標準化ではなくてハーモナイズするしかできないというのが、今の落とし所です。

谷田部 最近の『Clinical Cancer Research』に出たMSK-IMPACT検査についての報告があります。MSK-IMPACTはDNA-basedのがん遺伝子パネル検査ですけれど、ROS1などはイントロンの繰り返し配列などにより、実際はかなりの頻度で検出できなかったとしています。では何がスタンダードなのか。それをまず決めていただくのが一番かなと思います。テクノロジーが進めば、検査方法がいろいろ出てきます。SK-IMPACTは、特に融合遺伝子は見いだせないものが出てきます。

宮地 そうですね。現在の新しい技術で、多項目の遺伝子検査が可能となっています。一方、検出対象1項目が4項目になっただけでもいろいろなことが起きるわけです。がん遺伝子パネル検査では、検出対象が100遺伝子以上になって、精度管理が非常に難しい。技術のパラダイムシフトが、まさに精度管

理のパラダイムシフトにもなってきて、非常に難しい。一個一個の遺伝子の情報というのは、患者さんの治療に非常に大きく影響します。したがって、その限界を知った上で、検査報告書に反映して、検査結果を使う側にも伝えるというのが、先ほどのISO 15189の要求事項になっているのです。

Ⅲ. 病理側の視点から

宮地 がん遺伝子パネル検査では、精度管理の精度保証という意味では、検体の取り扱いから結果の解釈まで非常に重要になりますが、その部門を管理していらっしゃる谷田部先生に、病理部門としての役割や課題認識についてお話しいただければと思います。

谷田部 一番重要なのは、「パネル検査の適正検体とは」ということで、十分な組織量と20%の腫瘍細胞含有率、この2つが適正検体の条件で、この2つに尽きるのではないかと思います。

これは、今現在認可されている3つのパネル検査の検体要求事項(図9)について示してあります。オンコマイン CDxTT については、Amplicon シークエンスだということもあり、腫瘍細胞含有率のみですが、FoundationOne (F1 CDx)、NCC オンコパネル Oncopanel については、やはり、腫瘍の大き



谷田部 恭 先生

さと腫瘍含有量が両方とも記載されているというのが現状になると思います。

組織量については、針生検を例に挙げます。針生検というと、通常臨床で行われている場合は、幅が1mm ぐらいの組織ですので、10mm の長さがあるとすると、これはだいたい10mm²となります。オンコマインは10枚で問題ない量ですが、FoundationOne でしたら15枚提出して、何とか許容できる程度、NCC Oncopanel は10枚大丈夫といった程度の組織量です。検体として適切かどうかを、病理診断医がきちんとするということが、極めて重要で

オンコマインCDxTT

項目コード	検査項目	検体量	保存	容器
<input type="checkbox"/> R6116	オンコマインDx Target Test マルチ CDxシステム 4 遺伝子解析(FFPE)	厚さ5μm ×5~10枚	室温	Z10 (t)
<input checked="" type="checkbox"/> M9514	DNA/RNA抽出			

【確認事項】
○提出材料の腫瘍割合について
一般に未染標本スライドからの遺伝子解析検査において、30%以上の腫瘍細胞が存在することが求められております。当該検査の依頼にあたっては、腫瘍細胞が30%以上存在する材料の提出を推奨します。
検体ご提出前には採取した組織のH-E染色や臨検により腫瘍割合を確認し下記にシ点チェックをお願いします。
 腫瘍細胞が30%以上 腫瘍細胞が30%未満 ※ () %
※ 腫瘍細胞が30%未満の未染標本スライドを提出する場合は、スライドの裏面から腫瘍部分にマーキングしてください。

【検体作製の留意事項】
本検査の提出材料を未染標本スライドとする場合、試料作製にあたり『ゲノム診療用病理組織検体採取し規程』(日本病理学会)に即り、以下の点にご留意ください。
・採取した組織は速やかに10%中性緩衝ホルマリン溶液で6~48時間の固定を行ってください。

【インフォームドコンセント】
下記にシ点チェックをお願いします。
 本検査の目的や根拠、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム」の意義を担当医師が被検者に説明し、被検者の同意を得ています。

【46 遺伝子解析をご依頼の場合の留意事項について】
当該検査においては、コンパニオン診断用遺伝子変異のみが薬事承認されているため、原則として解析結果は薬事承認されている遺伝子変異の結果のみを返却いたします。
なお、研究目的として、医師の要望があった場合に限り、コンパニオン診断用以外の遺伝子変異の結果を返却いたします。研究目的として未承認の46 遺伝子解析結果の返却を希望される場合には、本留意事項を十分把握の上、下記にご署名いただき、項目コードにシ点チェックをお願いします。
薬事承認範囲外の遺伝子変異の結果につきましては、診断目的のご使用には活用できないことをくれぐれも留意いただきますようお願いいたします。

項目コード	検査項目	検体量	保存	容器
<input type="checkbox"/> R6131	オンコマインDx Target Test マルチ 研究用46 遺伝子解析(FFPE)	厚さ5μm ×5~10枚	室温	Z10 (t)
<input checked="" type="checkbox"/> M9514	DNA/RNA抽出			

◇ 研究目的とした46 遺伝子変異解析結果の返却を希望する医師のご署名

20 年 月 日 担当医署名(自筆)

F1CDx

スライド作製 切片の厚さ:4~5μm、切片表面の面積:25mm²以上

- 表面積25mm²以上の場合:厚さ4~5μmの組織切片を10枚作製してください。
- 表面積25mm²未満の場合:切片の合計体積が1mm³以上になるように、厚さ4~5μmの切片の枚数を追加してください。

腫瘍細胞割合

- 有核腫瘍細胞の割合(マクロダイセクション後の領域として)
 - 最適:30%以上*
 - 最低:20%以上

*:肝臓のDNA量は他の体細胞の2倍であるため、検体が肝臓の場合はより

NCCオンコパネル

- ・スライド中の腫瘍細胞が20%以上であることをご確認ください。
* 腫瘍細胞が20%未満の場合はマクロダイセクションをお考えください。
- ・1スライドあたり16mm²程度の組織を提出してください。
* 4mm²以上の組織であれば本品の推奨インプット量である200ng以上の総DNA量が得られることを確認しておりますが、16mm²程度の組織を推奨しています。

図9 遺伝子パネル検査で要求される条件

はないかと思っております。

現状として、病理組織検体では一定のサイズ・内容を示さないために、それがなかなか伝わらなくて、「これは大丈夫なんですか」というのをメールなどでもらうこともあります。その場合は、先ほど申し上げた2つのことがきちんとできているのかをお伝えしています。

例えばセルブロックでも、ある程度腫瘍量があればいいですが、やはり腫瘍細胞量が足りないことが多く、ここに示した図は(図10)、腫瘍細胞量が足りませんということで、DNA量がなくて結果報告が戻って来た症例の一つです。

もう一つの基準は、20%の組織細胞含有率です。これはおそらく、私たち病理医にとって初めて経験する要求事項です。もちろん以前からも、EGFRとか、ある程度腫瘍細胞がないといけませんよという話はありませんでしたが、20%以上という明確な数字が出てきたというのが、今回新しいことだと思います。

残念ながら、20%がどうしても必要なのかというのは、アレル頻度との関連があって、ある一定以上の頻度がないと、偶然に拾えるバリエーションアレル頻度(VAF)と鑑別がつかないということになります。NGSをする検査においては、やはり腫瘍含有量が非常に重要になるのではないかと考えております。

しかしながら、病理医で実際にそれを評価する側から見るとなかなか難しい問題を含んでいます。CAPサーベイのときに、大腸癌の組織写真を配って、病理医による評価で腫瘍細胞量が何パーセント

あるかというのを、米国の194施設で調べたデータがあります。それを、実際にマニュアルで腫瘍細胞量をカウントしたものと比較してみると、実際は20%以下だったにもかかわらず、20%以上と過大評価した結果となりました。特に、KRAS-89では、半分以上の施設で20%以上と過大評価をしていました*。このように、20%以上と過大評価した症例の検体を出すと、実際の腫瘍細胞量はそれ以下なものですから、検出できない。すなわち偽陰性結果ということにもつながります。ですので、偽陰性を出さないために腫瘍細胞含有率をきちんと推定することが重要ではないかと考えております。

今回、3つのパネル検査が承認されておりますが、私はこの中で、シークエンスのメソッド、Amplicon シークエンスなのか Hybrid capture シークエンスなのか理解すると必要とされる検体の要件もわかってくるのではないかと考えていますし、それが保険診療にも反映されているのではと考えております。オンコマイン CDxTT (target test) は EGFR, ALK などの単一遺伝子検査と同等に扱われており、NCC Oncopanel と FoundationOne (FI CDx) だけが網羅的ゲノム・プロファイリング (CGP) 検査としてゲノム医療に取り入れられています。その理由はオンコマインが Amplicon シークエンスであるためと考えております。

この2つの方法の原理は(図11)、まったく異なります。片方はPCR-based ですし、Hybrid capture は、ご存じのとおり、PCRをベースとしないために、

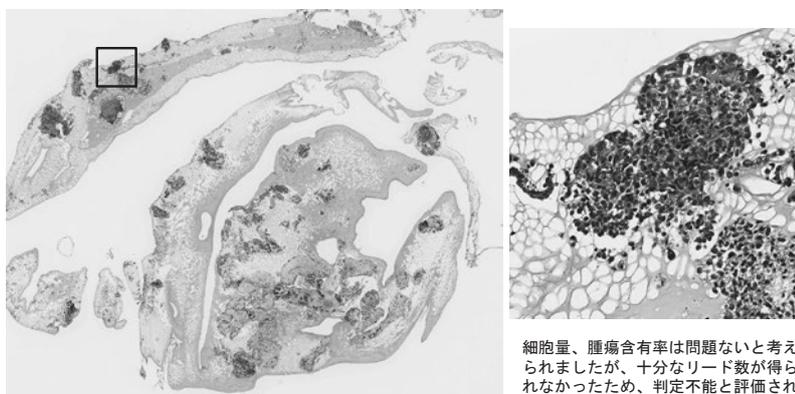


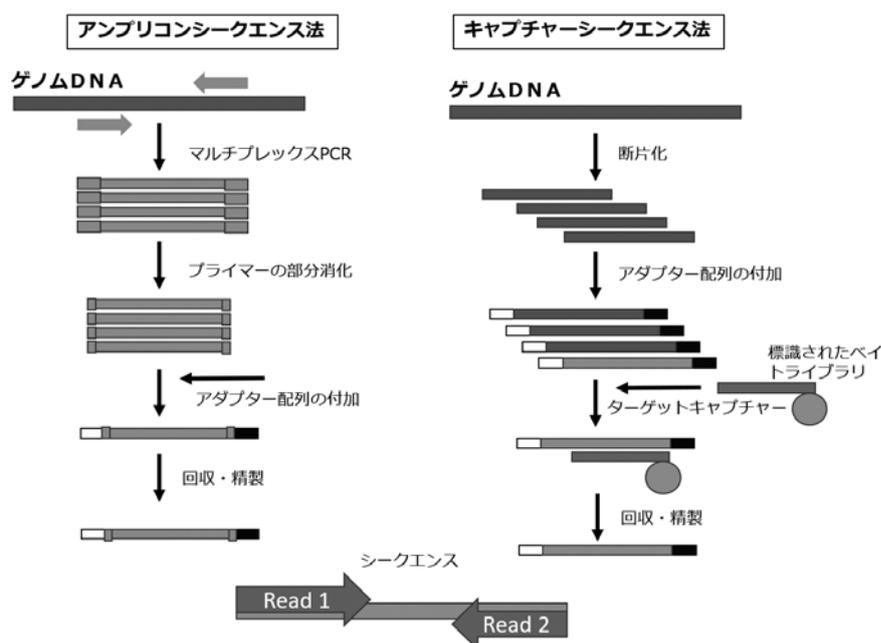
図10 セルブロック：組織量不足 - オンコマイン DxTT

* A prospective, multi-institutional diagnostic trial to determine pathologist accuracy in estimation of percentage of malignant cells., Viray H, Li K, Long TA, Vasalos P, Bridge JA, Jennings LJ, Halling KC, Hameed M, Rimm DL., Arch Pathol Lab Med. 2013 Nov; 137(11): 1545-1549.

いろいろな制限が付いてきます。例えば、ここに示してありますように、必要とされるDNA量は全然違いますし、コピー数の変化は、Amplicon シークエンスでは難しいと思います。それから、情報処理はそれほど必要ないために、報告時間が短い。それから、シークエンスエラーが多いし、未知の融合遺伝子は検出できない。ということで、Amplicon シークエンスと Hybrid capture シークエンスをうまく使い分けることが、これから求められるのではない

かと思っております。

残念ながら FoundationOne では、コンパニオン診断薬の認可を一応受けておりますが、保険点数上、満額の償還を受け取れなくなっております。したがって、例えば肺がんですと、この2つのシナリオ(図12)しか考えられないということになってしまいます。そうすると、シングルプレックスの遺伝子検査とマルチプレックスの遺伝子検査をどうやって組み合わせていくかというのが、現状として突き付



日本肺癌学会「肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き 第1.1版」より
(本著作物は日本肺癌学会が作成及び発行したものであり、本著作物の内容に関する質問、問い合わせ等は日本肺癌学会にご連絡ください。栄研化学株式会社は、日本肺癌学会から許諾を得て、本著作物を内容の変更を行うことなく複製し発刊しています。)

図 11

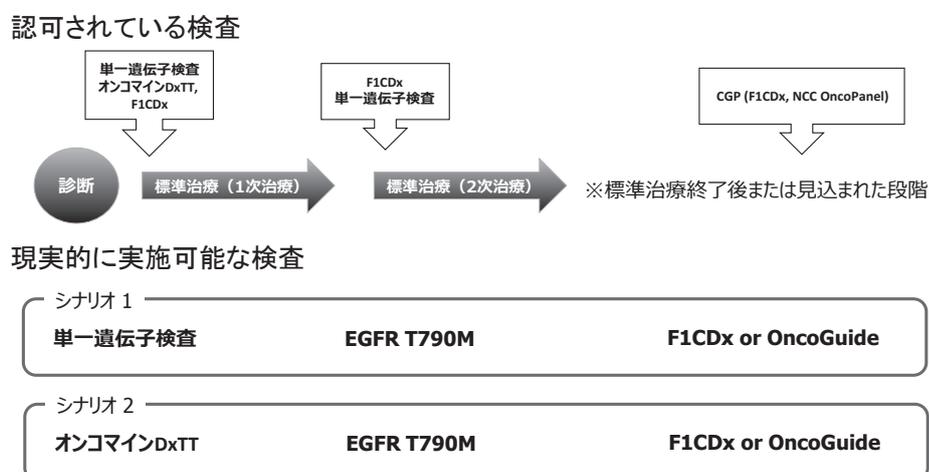


図 12 肺癌で考えられる診断スキーム

けられている問題となっています。

単一遺伝子検査とパネル検査を比較しますと、表1のような違いがあるのではないかと考えております。単一遺伝子検査では、小さな検体でも検査可能ですが、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EBUS-FNA) のセルブロックなどは、オンコメイン等々で行いますと、先ほどお示したような腫瘍細胞量がなかなか取れません。それから、これまでの10年に及ぶ経験があり、結果報告までの時間 (TAT) が短い。そして失敗する率が低い。これらのことは、単一遺伝子検査が特徴としていることではないかと考えております。

逆に、パネル検査は、10枚の未染標本で十分できる検査ではありますし、オンコメインですと、全てのコンパニオン診断薬が含まれております。また、全て同時に返却が可能というのは、非常に魅力的な

検査といえます。

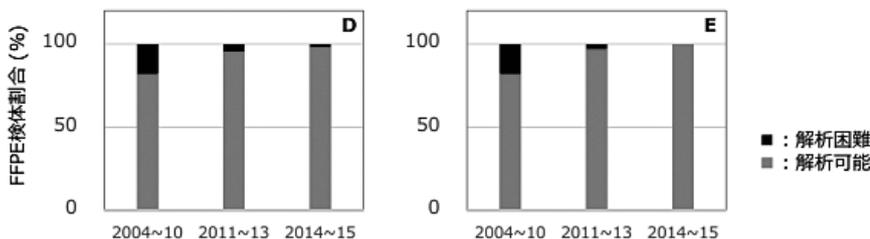
しばしば固定条件が強調されますが、肺がんの領域においては比較的EGFR等々が先行していたために、固定条件としては、現在はそれほど問題ないかなと考えております。ただ、ほかの腫瘍、例えば婦人科系の腫瘍、特に充実性の結節を示すようなもの、軟部腫瘍などは、まだ固定条件を満たしていない場合もありますので、きちんとした固定が必要かと思えます。

パネル検査で、3年以内のブロックを用いることを推奨ということが、病理学会のゲノム用の組織検体取扱い規程に書かれております。しばしば質問を受けますが、確かに、経年性変化によってDNAのダメージが非常に大きいことが示されています。図13は Amplicon シークエンスの結果ですが、DNAもRNAも、10年以上前のものは、塗りつぶしの個

表 1

単一遺伝子検査	ODxTT
小さな検体でも検査可能	20-30%の腫瘍細胞含有量が必要
これまでの10年に及ぶ経験	BRAFの経験のみ
TATが短い(~1wk)	TATがやや長い(~2wks)
Failure rateが低い	10 ~ 15%のfailure rate
対象の単一遺伝子のみ	CoDx以外の遺伝子も
多数の未染標本が必要(20~30枚)	10枚の未染標本が標準
BRAFの単一コンパニオン検査がない	すべてのCoDxが含まれる
シークエンシャルにアレンジできる。	同時に結果が返却

日本肺癌学会「肺癌患者における次世代シークエンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き 第1.1版」より
 (本著作物は日本肺癌学会が作成及び発行したものであり、本著作物の内容に関する質問、問い合わせ等は日本肺癌学会にご連絡ください。
 栄研化学株式会社は、日本肺癌学会から許諾を得て、本著作物を内容の改変を行うことなく複製し発刊しています。)



- DNAを用いた遺伝子変異パネル解析において、解析実施年から4年以上経過 (2004~2010年に作製) したFFPE検体では解析成功率は81.8% (n=11), 3年以内 (2011~2013年に作製) の検体では94.8% (n=58), 解析実施年 (2014~2015年に作製) の検体では97.6% (n=41) であった (D)。
- RNAを用いた融合遺伝子パネル解析において、解析実施年から4年以上経過 (2004~2010年に作製) したFFPE検体では解析成功率は81.8% (n=11), 3年以内 (2011~2013年に作製) の検体では96.6% (n=58), 解析実施年 (2014~2015年に作製) の検体では100% (n=41) であった (E)。

日本病理学会「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」より

図 13 FFPE ブロック検体の保管期間による解析成功割合

所(■)が、解析が難しかったところです。ですけれども、10年以上前でも、80%程度の症例は検討できると。そういうところを念頭に置いて、優先順位を考慮することも必要だと思います。例えば、非常に少ない組織量の最近の生検があるけれども、過去には大きな組織の手術検体がある。さあ、どちらを選びますかというときに、こういったことを考えながらやっていただければいいのかなと思います。

現在、問題になっているのは、パネル検査というのは患者1人につき1回に限り算定するということです。私たちのところをまとめますと、これは私たちの病院のデータ(図14)ですが、全体で24%がfailureでした。検査不能もしくは検体不良という形で、半数ずつぐらいが検討できませんでした。すなわち、1/4の症例が検体不良で結果報告が返ってきます。それで、先ほど申し上げたように1回しかできないので、結果がなくても保険点数を取られてしまう。そうすると、患者さんはEGFR検査の結果が分からずに治療がスタートすることになってしまいます。

結果が得られなければ個別化医療の恩恵が得られないので、私たちは、なるべく病理の目を入れて最初に振り分けるようにしています。これは解析が難しいなと思った場合は積極的にシングルプレックスのほうのテストに持って行く。ALKなどは必要枚数の少ない免疫組織染色でもコンパニオン診断になっておりますので、そういったものと併用しながら、患者さんが、分子標的薬、非常に効果がある治療法を受ける権利を妨げない。そんな努力をさせていただいております。検体によって解析ができない

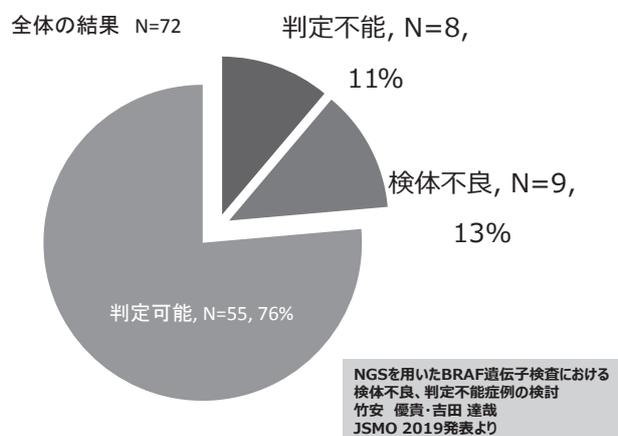


図14 これまでNCCHでのBRAF検査のまとめ

場合があることも少し考えながらやっていく必要があるのではないかと考えております。以上です。

宮地 ありがとうございます。病理側の視点で、「がん遺伝子パネルのための適正な組織検体とは」ということでお話をいただきました。腫瘍比率の評価が非常に重要であると。また、検査のプラットフォームとして、AmpliconベースとHybrid captureベースそれぞれでのメリット、限界。それから、単一遺伝子の検査と多項目・マルチプレックスの遺伝子検査の比較と、その検査の組み合わせ、また流れ、保険診療上の課題も含めて、お話をいただきました。

検査に関して、検査室側、病理側で意見交換したいことはございますでしょうか。

谷田部 ぜひ、DNAの品質チェックもしたうえで提出できるといいのではないのでしょうか。僕たちは、組織学的にこれは駄目そうだなというのは除外できますが、組織量も大丈夫、含有率も大丈夫といったものがfailureするケースがあります。それを何とか、解析前に除外することはできないものなのでしょうか？

中谷 品質のいいものだけをやるとするのは、カットオフ値を上げればできるし、成功率もすごく上がりますが、そうすると患者さんが治療機会を失うことになるので、われわれは、何とかカットオフ値を下げられないか、という方向に考えています。つまり、DIN値だと3以上がいいと言いますが、実は、2と3の間でもできるのではないかとということや、断片化比率でも言われているものより低値でもできるのではないかとということです。それでは、本当の品質の検討を何ですればいいか、いま非常に悩んでおり、その辺をもうひとつクリアにしたいと思っています。研究段階のときは、失敗しないようにとできますが、実臨床では、できるだけ治療機会をあげたいというか、そんな気持ちもあるのですが。

谷田部 ですけれども、今の保険の縛りで、例えば1人に1回しかできないとなりますと、それで結果が得られないことはその患者さんにとって決定的な意味を持ちます。病院の持ち出しで検査する以外には、なかなか難しいですね。ですから、適切に検査できるものをきちんとピックアップする。それは私たち病理医も、解析に耐えられるようなものをうまく選別できればと思っています。

中谷 われわれのところは、院内でNGSのオペレー

ションをやっていますが、そのときに、検体の品質検査を先にして、そこから検査に入っていきます。そこに一段階置きます。今の感じだと、断片化率の中のPCRによるロングチェーンとショートチェーンの比率を見ますが、ロングチェーンの量で検査の成功率が推定できるのではないかと考えているところです。細かい話になりましたが。

谷田部 そういうqPCRも含め、実際は検体の品質検査ができるわけです。これが保険診療の範疇で行える何かいい手はあるのでしょうか。

中谷 オンコマインのときに、この前の腫瘍学会で思いましたが、これがNGSの検査だという意識がなく出している先生が非常に多いような感じがします。

谷田部 それは臨床医ということですか。

中谷 診療側の先生ですね。

谷田部 それは病理医の先生を通さずに、ということですか。

中谷 うーん。というのは、今のがんのゲノム医療中核拠点病院は、病理の先生がしっかりしていますが、コンパニオン診断の部分になると、拠点病院は関係ないので、一般病院から検査依頼が出てきますよね。そうすると、そこでハードルが低くなって、良くない検体が出てくるのではないかという気はします。

谷田部 何か検査前に分かるものがあつたら。僕のところも、failure 24%と非常に悪いので、実際に標本を見てみたんです。あまり区別がつかなくて、血液の混入が非常に多いのかなとか。ただ、一つ言えるのは、qPCRでもやりましたが、そんなに差がつかせませんでした。何かほかに方法があるのかなと思って、お伺いしました。

中谷 それをすると、病理医の先生の負担がすごく増えていきますね。

谷田部 ただ、自分たちでチェックしている施設もあると聞いたことがあります。そういうチェックを保険診療とか何かで認めてもらって、検体の精度管理ないしはクオリティチェックのための費用を少し考えてもらえるといいなと思います。

中谷 クオリティチェックをしてから検査に出せるようなシステムですね。

谷田部 ええ、簡便にちょっとできれば、これほどいいことはないと思います。

中谷 例えばわれわれのところは、自由診療のがん

遺伝子パネル検査が約40万円ですけど、その前に、約4万円で検体品質チェックをして、OKの人は本検査に進めるけれど、OKでない人は本検査に進めないことになっています。ですから、保険償還になった場合には検体品質チェックの費用を点数として認めていただく必要があります。

宮地 適切な組織検体のあり方、課題、意見交換、ありがとうございました。

IV. 診療側の視点から

宮地 それでは今度は、検査を利用する側、診療側の立場から、平沢先生に、がん遺伝子パネル検査を中心とした現状の検査依頼やデータ報告書の利用の実態、また課題等をお話いただければと思います。
平沢 当院では2015年から自由診療としてがん遺伝子パネル検査の外来を行っており、2018年9月には臨床遺伝子診療科を開設して、診療科内に「遺伝カウンセリング外来」と「がんゲノム医療外来」を設置しました。

私が診療科長となって、最初に行ったのが医療安全対策でした。がんゲノム医療は一定の確率で確実にインシデントを起こす、それを前提で行わないといけないということでした。がんゲノム医療でインシデントを起こしやすい理由は3つあります。一つは検体の流れです。当院で採取した検体も他院で採取した検体もある。場合によっては紹介していただく病院の前の病院で手術の検体取り扱いを行った可能性もあります。このようにロジスティクスがかなり複雑です。FFPEから薄切してHE染色を行い、病理で検鏡していただく。そしてDNAを抽出して、そのクオリティをみて検査に回す。このプロセスの中でどれだけの人の手を介しているか。他院の標本であれば、それを返却するということがあります。クオリティの問題もあります。クオリティが悪かったり量が足りなかったりしたら、もう一度前医に検体送付をお願いすることもあります。また、採血を必要とするがん遺伝子パネル検査では採血をした日と、病理のオーダーを発行した日が、別のことがあります。そういう意味で、一つはロジスティクスとかクオリティのことからインシデントが起こりやすい環境にあります。

2つ目の理由は、患者さんは非常に期待をもって



平沢 晃 先生

がんゲノム医療を受診する。一方で抗がん薬に「たどり着ける」割合が1割弱です。高い期待に対して実際に治療に結びつく割合が低いということです。

3つ目は、情報管理に関すること。診療系のいわゆる電子カルテのシステムはクローズですので、外部からデータがやってくると、何らかの形で入れないといけな。がん遺伝子パネル検査の結果は多いですし、間違っって違う患者さんにスキャンしてしまう可能性も排除できません。生殖細胞系列バリエーションの情報管理を扱うという課題もあります。

このようにロジスティクスと品質、治療奏効に対する高い期待、そしてゲノム情報の管理、この3つの観点から安全対策は重要になります。

われわれは、毎日30分間朝礼を行っています。これはインシデント防止の観点から、現場から「毎日確認しようよ」という声が自然発生的に出てきて、現在では医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、認定遺伝カウンセラー、ゲノムメディカルリサーチコーディネーター(GMRC)、事務スタッフ等が毎日参加しています。

がんゲノム医療外来を組織図上、どのような部門にするかについても質問を受けます。当院のようにがんゲノム医療を担当する外来と遺伝カウンセリングを担当する外来が、臨床遺伝の診療科内に位置づけられているところや、病院によっては、病理や検査担当の医師を中心とした検査部門として位置づけられているところもありますし、臨床腫瘍医を中心とする治療部門としてがんゲノムの外来が設置されているところもあります。

われわれは、ゲノム解析や生殖細胞系列バリエ

ーション(germline findings)に関してはシームレスに行えるような、スムーズに行えるような体制をとっています。

そして、当院では保険診療と自由診療を含めて、7種類のがん遺伝子パネル検査を導入しています。がん遺伝子パネル検査を選択する根拠として、こちらを挙げてみました(表2)。

まず保険適用の有無です。公的保険の適用がある方には、保険適用のパネルを奨めます。一方で民間の保険で、がんゲノム医療をカバーする保険もありますし、先進医療特約が使用出来る検査もあります。保険のことは患者サービスとして、まず問診表で聞いて、最終的には本人に自分の保険を確認してもらうことにしています。

次に腫瘍DNAの由来。保険診療のパネルはFFPEの腫瘍組織由来ですが、最近ではliquid biopsyも採用しています。血液からのcell-free DNAを採るような場合、または、手術ができなくて胸水・腹水があるような例については、そこからセルブロックを採って、がんを確認して、DNAを抽出することもやっています。胸水・腹水からは意外とクオリティ高いDNAが採取されます。

さらに生殖細胞系列バリエーションの有無。乳がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、またはリンチ症候群を疑う場合などは、比較的高率に生殖細胞系列バリエーションが検出されます。BRCA1/2が同定されればPARP阻害薬のターゲットになりますし、ミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーションが同定されれば、免疫チェックポイント阻害薬による治療に直結するという事です。

融合遺伝子を検出可能なパネルもあります。肺がん、肉腫などでは融合遺伝子が比較的検出されます。その他費用、搭載されている遺伝子の数なども選択する根拠となり、これらのがんゲノム医療外来の担当医が総合的に考えることにしています。

がんゲノム医療外来の流れですが(図15)、院内・

表2 がん遺伝子パネル検査を選択する根拠

- | |
|----------------------|
| ① 保険適応(公的)の可否 |
| ② 保険(民間)の適応、先進医療特約 |
| ③ 腫瘍DNAの由来 |
| ④ 生殖細胞系列バリエーション検出の有無 |
| ⑤ 融合遺伝子検出 |
| ⑥ 検査費用 |
| ⑦ 搭載されている遺伝子の種類、数など |

院外含めて主治医からの紹介でがんゲノム医療外来に受診していただきます。ここから検体を用いて検査を開始します。エキスパートパネルを開催する前に全例に Germline board というのを行っています。これは、生殖細胞系列のバリエーションの関与の可能性について、確認するものです。

そして、検査の結果を外来で本人にお話して、そこで紹介状の返事を主治医あてに書いています。一部、遺伝性腫瘍が疑われたような場合には、遺伝カウンセリングの外来に結びつけます。

紹介状をいただいた主治医への返信では、検査に

何を使ったか、どこの病院の FFPE なのか、liquid biopsy なのか、検査、DNA の品質の情報、そして検査の結果はどうだったか、学会のガイダンスに応じたエビデンスレベルを書いて、生殖細胞系列バリエーションの有無、治療標的があったか、等について回答しています。

エキスパートパネルのメンバーです (表 3)。われわれの臨床遺伝子診療科の常勤は 3 人ですが、加えて他の診療科から 28 名の医師が併任で参加してくれています。標準治療が分かった上で議論をして報告書を書き、結果を伝えることで、がん患者に寄

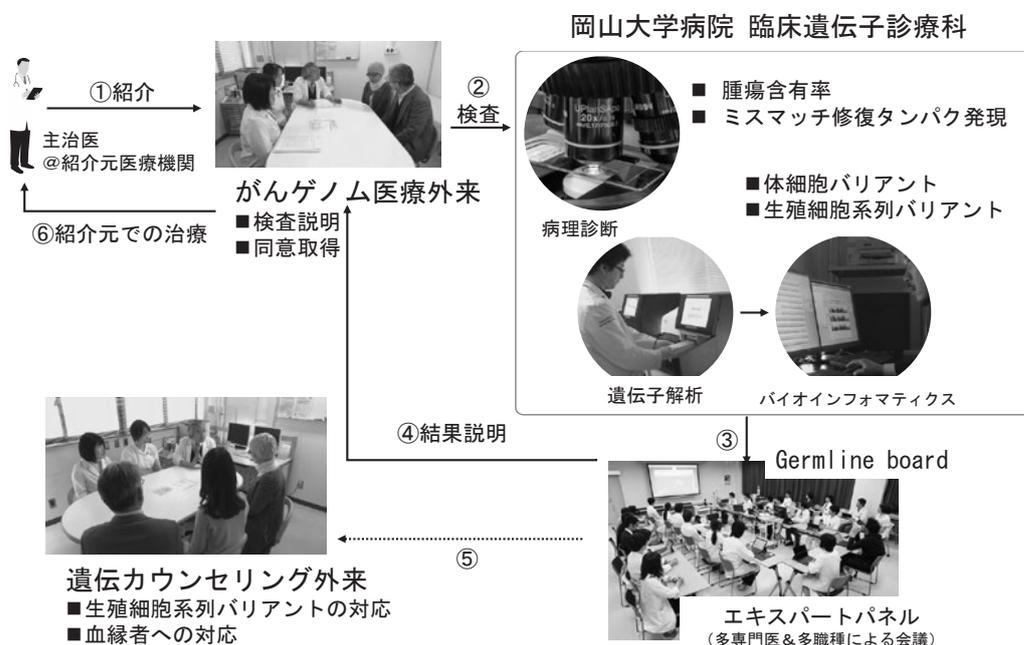


図 15 がんゲノム医療の流れ

表 3 遺伝子関連検査の人材育成に関係した資格制度

医師			歯科医師	1
臨床遺伝子診療科	4		看護師	3
病理診断科	3		がん化学療法認定看護師	
呼吸器外科	3		がん看護専門看護師	
産婦人科	2		ゲノム医療サポート看護師	
臨床腫瘍	2		薬剤師	2
血液腫瘍内科	2		臨床検査技師	4
乳腺・内分泌外科	2		遺伝カウンセラー	4
整形外科	2		データサイエンティスト	2
脳神経外科	2		事務局	3
消化器内科	2		バイオバンク技術職員	1
放射線科	1			
公衆衛生	1		計	51
消化器外科	1			
耳鼻咽喉科	1			
泌尿器科	1			
小児血液腫瘍科	1			
中性子医療研究センター	1			
緩和支援医療科	1	31		

り添える医療を目指したいと考えています。歯科医師、看護師も参加します。薬剤師は、臨床薬理学的判定や治験情報など、エキスパートパネルの中でも非常に重要な役割を占めています。臨床検査技師は、検査のクオリティのチェック等についても関与しております。あとは認定遺伝カウンセラー、データサイエンティスト、事務員、バイオバンクのメンバーも入っています。

私が考えるがんゲノム医療の課題について、臨床側からの提案、意見を述べます。1つ目に治療薬へのアクセスです。先ほど国立がん研究センターの論文で13.3%とありましたけれども、口が裂けても「がんセンターだから13.3%で、われわれがそれより低いのは、仕方ないよね」と言うてはいけません。がん対策推進基本計画にありますように、国民が全国どこにいてもがんゲノム医療を受けられる体制、全国同じようにアクセスできる体制を作っていくことが大事です。「ここだからできる」「ここだからできない」ということを言うてはいけないわけで、双方から均てん化するルールが必要です。

2番目に検査のタイミングです。今の保険診療のがん遺伝子パネル検査の適応は、あくまでも標準治療終了後もしくは終了が見込まれるということです。本来、がんゲノム情報は臨床病理学的因子の一つであると考えています。今は過渡期であると考えています。

3番目として検査結果報告までに要する時間(TAT)です。自由診療も含めると、TATは3週間ぐらいのものから1カ月半ぐらいまでみてくれるものまで幅がありますが、がんの患者さんにとって1週間違うというのは非常に大きいものです。TATはなるべく短くする必要があります。

4番目に検査の精度。こちらは、先ほど先生方のお話にあったとおりです。

5番目に検査や治療に伴う費用。実は、この後の薬の投与、見つかったらそれに伴う薬の負担が大きくなるわけです。

6番目として標準治療施行の重要性です。例えば昨年(2019年)進行卵巣がんに対してはコンパニオン診断としてBRCA1/2遺伝学的検査が全例適応になりました。これまではBRCA1/2コンパニオン診断を行っておらず、がん遺伝子パネル検査でBRCA1/2陽性だということがあります。しかしな

がら今後、適切な時期にコンパニオン診断としてBRCA1/2遺伝学的検査をしていなくて、がんゲノムでBRCA1/2が見つかったら、トラブルになりかねません。適切な時期にPARP阻害薬を投与されず、血縁者へのアクセスも困難になることもあります。やはり標準治療と検査を受けることがいかに大事かということは、ここに、がんゲノム医療側からも提言としてあります。

7番目は、緩和医療との共存です。緩和医療はがんが見つかった時点から始まるといっても、実際のところ、緩和病棟によっては治療をするのであれば出て行ってくださいというところがあります。さらにがん遺伝子パネル検査を受けるというだけで、場合によっては緩和の病棟を出ないといけないということが、現実にあるわけです。一度病棟を出たら数カ月のwaitingですし、疼痛があったり腹水・胸水がたまっている人が、がんゲノム医療を受けるために一度緩和病棟を出ないといけない。そして、治療が見つかったとしても、もし薬の治療をするのであれば緩和の病棟では治療できませんよということになります。保険医療の観点からの課題も大きいです。例えば投薬をしながら緩和病棟でもいいんですよということもありますが、そうすると自由診療で抗がん薬治療を行うと、保険診療の緩和医療とは、混合診療になってしまい一緒の病棟でできないわけです。そうすると、やはり、緩和とのなじみということとは非常に切実な話題です。私は「がんゲノム医療を受けた人全員が患者さんである」と、すなわち治療薬が見つかった人だけががんゲノム医療の患者さんではないという意識を、医療者は常に持ち続けたいと思っています。

最後に遺伝医療との連携です。がんの約1割は遺伝性であるといわれており、がん種によって異なり乳がんや卵巣がんで比較的高頻度であることが知られています。がんゲノム遺伝子パネル検査では、がんに潜在する生殖細胞系列バリエーション(germline findings)が同定されます。遺伝医療の多くは残念ながら現時点で保険未収載です。がんゲノム医療が自由診療のときに、germlineの病的バリエーションが出た場合は、同じ日に遺伝カウンセリングができました。

一方でがんゲノムを保険診療で受けた場合、遺伝カウンセリングにつなぐ場合は、混合診療を避ける

ため別の日に来てもらう必要があります。遺伝カウンセリングにわざわざ別の日に来てもらわないといけないうことになります。そうすると、担当で標準治療終了後の人がスムーズに来てくれるだろうか。そこで来ないことによって家族の人にアクセスできなくなって、本人だけではなく家系全体にとってメリットがなくなってしまうということもあります。遺伝医療は、遺伝カウンセリングも遺伝学的検査も、その後のサーベイランスも含めて、当事者とその血縁者と一緒に丁寧に丁寧に作り上げていく必要があります。がんゲノム医療の出現が医療と当事者との断絶を決して作ってはいけません。

ゲノム医療はがん以外の領域でも導入されることでしょう。緩和医療もそうですが、遺伝医療が保険診療化されていないことに目をつぶって、がん医療を進めることは「上っ面の医療」をわが国が奨励することに他ならない。遺伝医療の保険診療化は、日本にとって喫緊の課題です。

ところで、がんゲノム医療から遺伝性のがんが分かることは、メリットのほうが大きいわけです。1つは治療法の選択。PARP 阻害薬から免疫チェックポイント阻害薬等の抗がん薬の感受性が分かることや、乳がんだと術式の選択にも用いられます。2つ目は本人のがん予防。例えば乳がんになった後、BRCA1/2 陽性だったら、その後、膀胱がんや卵巣がんの予防につなげていくこともできる。3つ目は、血縁者のがん予防につなげていくことができます。やはり、germline のバリエーションを、「分かっちゃった」とか「知っちゃった」ではなくて、知ることのメリットを、医療人が理解していないといけないうと考えております。以上です。

宮地 ありがとうございます。診療側からの視点で、がんゲノム医療。まずリスクマネジメントが非常に重要だというお話でした。さらに、実際にどのように検査を利用しているか、選択の基準から、エキスパートパネルの構成メンバー。また、さまざまな課題がある中で、緩和医療、遺伝医療に関係したいくつかの課題を整理いただきました。

まず、非常にリスクが高いということですが、検査室側、それから病理側に関係したリスクがあったと思います。リスクマネジメントに関していかがでしょうか。

V. リスクマネジメント

中谷 われわれのところでは、患者さんの取り違えというのが一番問題になってくると思います。きちんと患者検体を管理できているかどうか、非常に問題になってきます。がんゲノム医療というのはシステムが確立されているわけではなく、どこも今立ち上げているところなので、人が足りないとか環境整備が十分ではないという状況です。その中で、平沢先生のところはリスクマネジメントを優先に挙げられましたが、実践を優先されてしまうと、そういうところがおざなりになってしまうのだらうと思います。それは、非常に勉強になったというか、教訓になったと思います。

平沢 インシデントについては経験があり、スタッフで共有することになっています。

宮地 谷田部先生、いかがですか。

谷田部 例えば検体の取り違えというのは、あってはならないことです。ただ、ヒューマンエラーは起こるべきものだということで、いろいろ対策は立てますけれども、病理のところはマニュアルの操作が多くて、なかなか難しいところが多いというのが実感です。いかにシステムとして防ぐかというのを考えていますが、思わぬところで落とし穴があったりして、本当に気をつけていかなければいけないのですけれども、逆に、いろいろ教えていただきたいと思っています。

宮地 先ほど、TOP-GEAR スタディの結果で、3.9%に他人のゲノムの情報が入り込んでいると。その場合には、最終的なプロファイルデータとしては確定しない。現在でも、NCC Oncopanel の場合は末梢血と組織と両方を用いたマッチドペアで測りますので、明らかにご本人ではないというゲノムがある場合には結果は確定しないという流れがありますね。

谷田部 ほかの人のDNAが入る、それから組織片が入るというのは、これまでも病理の中ではコンタミネーションという形で繰り返し報じられてきた内容ではあります。CAP でもそのことは十分言われていますが、現状からすると、変えようがありません。昔からある検査ですし、それを変えることによってもすごいコストがかかってしまうことになっております。ですから、それを逆に検査側で、うまく



宮地 勇人 先生

そのような検体を抽出できるシステム、克服できるようなメソッドが求められるのではないのでしょうか？それともう一つは、血液細胞のクローン性造血 (clonal hematopoiesis) については NGS 検査との関連で問題として報告されています。では、それとどうやって区別をつけるのかとか、まだまだ課題としてはいろいろあるのではないかと思います。ですから、ある程度の、先生が言われているようなエキスパートパネルで、これはおかしいから血液でみてみよう、病理標本と照らし合わせてこのアレル頻度 (allele frequency) だとおかしいよというディスカッションをして、そこでカバーするのかなと思います。

中谷 病理の ISO 15189 施設認定のところでも、ホルマリンの使いきりでやるというようなことを言われていますが、緩衝ホルマリン代は高いし、廃棄するのも高くなるので、非常に負担にはなってきます。大きな病院では体制が整えられていますが、中核拠点病院や連携病院でないものの、手術をしている病院の検体となると、そこまできちんと管理ができていないというのが現状だろうと思います。そうしたときに、どうすればキャッチアップできるかというのは、谷田部先生が言われるように、なかなか難しい問題であろうと思います。

谷田部 特に、私の病院などは、ほかの病院で手術された検体を送ってもらって検査をする比率が多く、それは岡山大学病院も同じだと思いますが、一つの病院を改善すれば済む話でもない状況にあります。それを考えると、全ての病院、日本の病院、世界の病院がレベルを上げないといけないということになりますよね。

中谷 われわれも三重県内の病院を回って、がんゲノム医療の説明会をしています。そうしたときに、地域の基幹病院はわりと乗り気で、いろいろ話を聞いてくださいますが、それ以外の病院になると、「関係ないよ」という顔になってしまいます。でも、「実は関係ないことはないんだよ」という話をさせていただきますけど、そういった意識を上げていくというのは大事なことなんだろうと思います。

宮地 平沢先生はがんゲノム医療のリスクマネジメントの重要性を指摘されましたが、検体の品質において、検査ができないという問題点だけではなくて、他人のゲノムが入ってしまうリスクがあります。他人のゲノムで治療薬が選択されるというのは、あってはならないことですが、それに対する取り組みはどのようにされていますか。

平沢 われわれは今、がんゲノム医療用の検査室というのを別に設置する準備をしています。

一方で、解析のパイプラインの違いによって結果が違ってくることがあります。これは海外の論文でもありますし、課題になってくると考えます。

宮地 そうですね。パイプライン、バイオインフォマティクスのところで、結果が違ってくる。例えばフィルタリングをかけてしまう場合もあるために、繰り返し同じ結果は出るけれど、拾い落としているというのが、施設自らはなかなか分からないところです。

そういう意味で、先ほど平沢先生が紹介されましたが、リスクの一つとして施設間差。つまり、全国どの病院に行っても同じ結果が出ないと。ある病院に行ったら薬が見つからなかったけど、ある病院に行ったら薬が見つかった。これは避けなければいけないわけですね。これも非常に重要なリスクマネジメントだと思います。

平沢 そうですね。実際に医療者の中でも「国立がん研究センターは治療に至る患者が10%を超えているけれど、ほかは難しいよね」という声は聞こえて来ます。でも医療者がそう思った時点で「国民が全国どこにいてもがんゲノム医療を受けられる体制」は遠のきます。ゲノム医療を国民全体で作って行く必要があります。

谷田部 その点に関しては、まだ C-CAT (がんゲノム情報管理センター) のレポートシステムが建設中というところもあります (図4)。特に本邦で

の治験のデータベースは今ちょうど作っていて、そのデータがより多く入ってくると、日本のこの病院でこの治験ができるというのを患者さんにお勧めできるようにするのはないでしょうか？それで臨床治験をお勧めできる比率があがるかというと思います。

宮地 なるほど、C-CATが一つのキーになるのではないかということですね。

もう一つ教えてほしいのが、エキスパートパネルのあり方です(図1)。先ほど中谷先生がおっしゃっていましたが、多くの病院は外部委託していて、外部委託のレポートは信ぴょう性をどうやって確認しているのかというところです。それはまさにリスクマネジメントで、エキスパートパネルが信ぴょう性をしっかりと確認、議論できているのかということです。海外では、エキスパートパネルは設置していません。検査室が責任を持って精度管理をして、レポート作成に反映させ、報告書提出時にサインアウトします。つまり、測定ウェット(シーケンシング)とドライ(データ解析・インフォマティクス)を含めた検査の全プロセス(検体取り扱い、測定、報告書作成)について責任を持つことにより、検査結果レポートに対してサインアウトが可能となります。そこは、日本独特のエキスパートパネルが、30人、50人の大きな会議組織で、かつ、検査結果の信ぴょう性を確認できない会議体のあり方というのは、どうなのでしょう。

中谷 厚労省が認めたFoundationOneや今後認めるであろうGuardantガーダント検査の品質保証をわが国がハンドリングできていないというのが問題であろうと思います。品質保証に関して、FoundationOneやガーダントで確認しようとすると、すごく大変です。ですから、その辺の厚労省の考え方はどうだろうというのが、われわれの今の疑問です。

エキスパートパネルのクオリティに関しては、数年のうちにはAIに置き換わるので、あまり差がなくなってくるのではないかと考えています。近畿大学の西尾和人教授のグループの報告*によると、IBM社のWatson for Genomics、キアゲン社のClinical Insightとサーモフィッシュャー社のオンコマイン・プログラムを利用すると、大事なところは同等のアノテーション(ゲノム配列への注釈付け)がなされ

たようです(図8)。ということは、AIが主流となるでしょうが、あとはキュレーション(アノテーション結果の検証と修正)や治験情報が問題になるのかなという感じがします。

平沢 エキスパートパネルはいつまでこの形式を取るのか？例えば外科の主治医が、自分の患者さんの術式を決定するのに、ほかの病院と一緒にやるか。内科医が、投薬を決めるのに、ほかの病院でみてもらうか。そういうことを考えると、現在のエキスパートパネルをがんゲノム医療中核拠点病院と拠点病院が行うということは、実地臨床としてはかなりいびつな形ではあるかなと思っています。これはがんゲノム医療が普及する一部の過程なのであって、5年後これでは日本のがん医療は駄目だと思っています。がん治療の主治医はエキスパートパネルでがんゲノム医療中核拠点病院と拠点病院の担当者以上の発言をする。そして「自分の患者は自分たちが一番分かっているから、この患者を診ていないがんゲノム医療中核拠点病院や拠点病院の奴らにエキスパートパネルをやってもらう意味が分からない」と言われるようになりたいと願っています。

宮地 あと、リスクマネジメントに限らず、検査をする側と利用する側で意見交換をすべき課題等はございますでしょうか。

谷田部 一つ、先ほどのお話と絡みますが、現在、かなり症例数が多く、細かくみることがなかなかできない。実際、先日あったケースは、バリエーションのアレル頻度(variant allele frequency)を細かく見ていくと、ちょうど、ある部分、ある遺伝子変異だけが、これはFoundationOne CDxでしたが、ほかのものの半分でした。

それで、これはもしかしたら遺伝子変異に腫瘍内の不均一性(heterogeneity)があるのかなと思いついて、実際にそれを検討したら、腫瘍の中で部分的に遺伝子変異があって、それがたまたまマイクロサテライト不安定性(MSI)を来すミスマッチ修復遺伝子のMLH1の変異でした。では転移先はどうなのか調べてみると、転移先はミスマッチ修復(MMR)の異常はありませんでした。Heterogeneityなど腫瘍生物学(バイオロジー)に絡んだ問題を、どこまで深く、エキスパートパネルで議論していく

* A comparative study of curated contents by knowledge-based curation system in cancer clinical sequencing., Sakai K, Takeda M, Shimizu S, Takahama T, Yoshida T, Watanabe S, Iwasa T, Yonesaka K, Suzuki S, Hayashi H, Kawakami H, Nonagase Y, Tanaka K, Tsurutani J, Saigoh K, Ito A, Mitsudomi T, Nakagawa K, Nishio K., Scientific reports. 2019 Aug 5; 9(1): 11340.

かというも、次の段階では出てくる課題ではないかと思います。おそらく、そういった現象はあまり知られていませんし、腫瘍は多くが genetic に heterogeneity で、それがどのような形で進展していくのかは、まだ考慮されていないと思います。生物学的には分かっているので、次は臨床に生かす。そういったこともディスカッションされていくべきではないかと思います。

VI. がんゲノム医療のこれから

宮地 腫瘍の heterogeneity とクローン性細胞増殖 (clonal expansion) と、非常に複雑に関係した問題だと思います。2020 年の新春放談ですので、課題だけではなく、明るい話題もぜひ提供いただけないかと思っております。平沢先生は特に、標準的治療を終了してターミナルケアに近い方が、検査で治療薬が決まり、新しい薬が効果を示して、社会復帰されたとか、そういう明るい話題も提供いただけるかと思いますが、いかがでしょうか。

平沢 明るいかは分かりませんが、2020 年がどういう年かと考えてみました。2020 年というのは、BRCA2 遺伝子が同定されてから 25 年なのです。昨年 2019 年は、三木義男博士 (東京医科歯科大学教授) が BRCA1 遺伝子を同定されてから 25 年でした。ご承知のように、BRCA1/2 の病的バリエーションが原因で起こる疾患が遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) です。私は HBOC はがんゲノム医療実用化代表例であると考えています。なぜかという、HBOC は診断・予防・治療が全て可能である疾患だからです。

実は私も 1995 年に大学を卒業して、今年ちょうど 25 年になります。

その間に何があったか。日本では、2002 年から BRCA1/2 の遺伝学的検査が始まりました。ここで「診断」が可能になりました。2008 年、私たちが日本で最初のリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy : RRSO) を行いました。ここで「予防」が可能になった。2013 年にはアンジェリーナ・ジョリーさんがリスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy ; RRM) を、2015 年には RRSO を行ったことが話題になりました。

2014 年、HBOC の当事者会団体 (クラヴィスア

ルクス) が設立されました。そして同年、日本でも RRM が行われました。一方で、同年末には欧米では PARP 阻害薬が承認されました。これで「診断・予防・治療」が全てそろったということになっています。

2017 年ぐらいから、HBOC については診療の手引きができて、今度ガイドラインになるわけですが、欧米に遅れて 2018 年に PARP 阻害薬が承認されて、乳がんや卵巣がんを対象としたコンパニオン診断が開始されました。さらに、がんゲノム医療で最も高頻度に同定される生殖細胞系列バリエーションは BRCA1/2 です。

繰り返しになりますが今年には BRCA2 遺伝子が同定されてから 25 年。25 年というのはどういう時間か。私は終戦から 25 年目の 1970 年に生まれました。東京が焼け野原になって、東海道新幹線が開通して、東京オリンピックがあって、終戦から 25 年目に大阪万博が開催された。その 25 年に比べれば、BRCA1/2 遺伝子が同定されてからの 25 年で日本はゲノム医療にどう向き合ってきたのか。この 25 年は、日本はバブル経済を経て成熟した社会になっても 400 人に一人という HBOC の医療の大部分が保険未収載です。

最近驚愕したことが、がん教育と遺伝教育の学校現場です。がん教育は保健体育の先生がやっていて、遺伝教育は理科の先生。そここのところは全く連携がない。がん教育というのは、がんはタバコとか不摂生とか環境因子によって起こるといって、遺伝という観点が全然ないということがあります。

最後になりますが、「ゲノム」や「遺伝」という名称をつけた診療科をつくるところで、けっこう皆さん苦勞していると思います。病院によっては厚生労働省が認めた標榜診療科以外は、つくるのはものすごくハードルが高いところもあります。私も当初「そんな名前の診療科はないでしょうよ」と言われました。

私は 2020 年を明るい年にしたいのですが、実はまだ平成の宿題を終えていないことがこれだけあるのかなと思っております。

宮地 2020 年に向けた明るい話題を含めた課題整理をしていただきました。明るい話題はほかにございますか。

中谷 私が遺伝子検査を始めて 20 年になりますが、

当初、がんに対しての遺伝子検査は、診断が目的であって治療が目的ではなかったのです。ここへ来て診断が治療に直結するようになってきたというのは、非常に喜ばしいことで、それががんゲノム医療ということになるのでしょう。

さらに、遺伝子パネル検査になりますと、がん種を超えて治療に結び付くようになって、コンパニオン診断薬以上に広く患者さんに治療薬を提供できるチャンスが出てきたというのが、大きな意味だと思えます。ただ、体制整備はまだ十分とは言えませんが、例えば患者申出療養の受け皿試験とか、治療薬を幅広い患者さんに届けられるような時代が来ると思えます。

この1年間の動きを見ていますと、これからの1年はもっとすごい動きになって、さらに患者さんが治療機会を幅広く受けられるような年になるのではないかと考えております。

宮地 谷田部先生はいかがですか。

谷田部 例えば、いま標準治療を行い、後にパネル検査をしましょうということになっていますが、そういったものが大きく広がることによって、スーパーレスポonderの方がポンポンと見つかることを期待しております。もし、スーパーレスポonderの方がいらっしゃれば、そこから reverse translational research という形で今度は基礎に持って行って、その基礎を学んだ上でターゲットを広げることができる。例えば、mTOR 阻害薬をやっていたらスーパーレスポonderがいた。そうしたら *TSC1* と *NF1* の変異 (mutation) が見つかって、その人たちがどうなのか調べたら、非常によく効くことが分かった。そのような形で、逆に広がりも少しあるのではないかと期待しております。新春ということで (笑)。

宮地 最後に、これだけは言っておきたいということ、それぞれ一言ずつお願いできればと思います。

中谷 最初からありましたように、今、がんゲノム医療もかなり全国的に均てん化されて、患者さんが治療機会を得られるようになった。ただ、まだ、全国の中でも中核拠点病院、拠点病院でしか治療ができないという状況ですが、これはわれわれのところだけでやれということではなくて、これを基礎にして全国の病院に広げていくということだろうと思えます。われわれのところは三重県という田舎ですが、

それでも、東京のがんセンターと同様の診断・治療がなされるように頑張っていきたいと常々考えている次第です。

宮地 谷田部先生、いかがでしょうか。

谷田部 2018年の統計になってしまいますが、病理医の平均年齢が53歳ぐらいです。ちょっと年齢が高いところにピークがあって、遺伝子ということが出ると、ちょっと敬遠される先生方がいらっしゃる。逆に、ゲノム医療というのが出てきたときには病理医が積極的に関与していかなければいけなくて、ぜひ、先ほど申し上げたような組織量、それから腫瘍細胞含有率を積極的に評価して、それを患者さんに届けていく。そういった環境がうまくつくることが一番重要ではないでしょうか。逆に、それはおそらく病理医にしかできないのかなと思いますので、そのところは少し強調して、いただけないかなと思います。

宮地 それでは、平沢先生ございますか。

平沢 1つ目に生殖細胞系列 (germline) から体細胞 (somatic) までの遺伝情報をトータルに考え、扱えるような医療人や体制整備が必要です。2つ目として日本人の2人に1人はがんになるという時代において、国民が全国どこでも同じように情報も得て治療も受けられるような環境を整備しなくてはなりません。最後に、候補治療薬が見つかった人、効いた人だけががんゲノム医療の患者さんではなくて、候補薬が見つからなかった人もがんゲノム医療の患者さんだという考えから、緩和医療や遺伝医療も含めた広い意味での医療という枠組みを構築していく必要があると考えております。

宮地 みなさま本当にありがとうございます。本日の座談会は、お陰様で、タイトル「がんゲノム医療時代の幕開け」にふさわしい貴重なお話をお聞きすることが出来ました。簡単にまとめさせていただきます。がん遺伝子パネル検査が保険収載されて最初の1年を迎えようとする中で、その検査を使って患者さんにどんな恩恵があるのかという明るいお話をいただきました。新しい展開としては、がんにおいて、検査そのものが診断だけでなく、治療に直結する部分があるということ。それから、遺伝診療を介した予防につながる。これら新たな2つの側面を持っているというところで整理をいただいたと思います。一方、これは、がんゲノム医療時代の幕開け

の第一歩であって、検査側、病理側および診療側の視点から、これから解決しなければいけない課題もたくさんあり、その課題の対応と展望についてお話をいただきました。本日の座談会の内容は、本紙の読者にとって、がんゲノム医療について理解を深め

る上で、大変有意義な記事になると確信しております。これら内容が活字として誌上に再現され、日々の患者診療に活用されることを期待いたします。

本日は、長時間にわたり貴重なお話をいただき誠にありがとうございました。