

日本型セルフケアへのあゆみ 第18回

よくわかるがんゲノム医療①： がん遺伝子パネル検査

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー
日本セルフケア推進協議会業務執行理事

医学のあゆみ 別刷

Vol. 284 No. 4 2023. 1. 28

日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー
日本セルフケア推進協議会業務執行理事
日本在宅がん療養財団代表理事

人生において、元気であることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関することは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

第18回 よくわかるがんゲノム医療①： がん遺伝子パネル検査

POINT

- シーケンス技術の革新を背景として、がんの治療戦略は大きく変貌を遂げた。これまで対応が困難と思われていた進行がんの治療の選択肢が増え、ゲノム診断をもとにゲノム医療の恩恵をどこでも受けられる体制の整備が始まった。
- がんのゲノム診断には、①1個の遺伝子のコンパニオン診断、②診断と治療に関わる数百の遺伝子変異をカバーするパネル検査、③2万個の全遺伝子検査、の3種類がある。主治医や専門家と相談し、がんゲノム診療を提供している拠点病院・関連病院にコンタクトする。
- 患者の経済的負担の観点からも、先進医療で扱われるパネル検査を保険適用とし、全ゲノム検査を先進医療として、抑制策から積極利用策に移行すべき時が来ている。

21世紀になりヒトゲノムの解読が進み、約2万個といわれる遺伝子の全容が明らかになり、がんの進行のメカニズムと、対応する治療法が明らかになりつつある。わが国においては、早期がんの治療成績の向上にもかかわらず、高齢化とともに進行がんでのがん死亡数が増加している。再発や転移を伴う進行がんというと、これまではもう治療手段がないと考えられがちであったが、そこにゲノム変異のタイプごとに治療法を決める“ゲノム医療”が登場した。

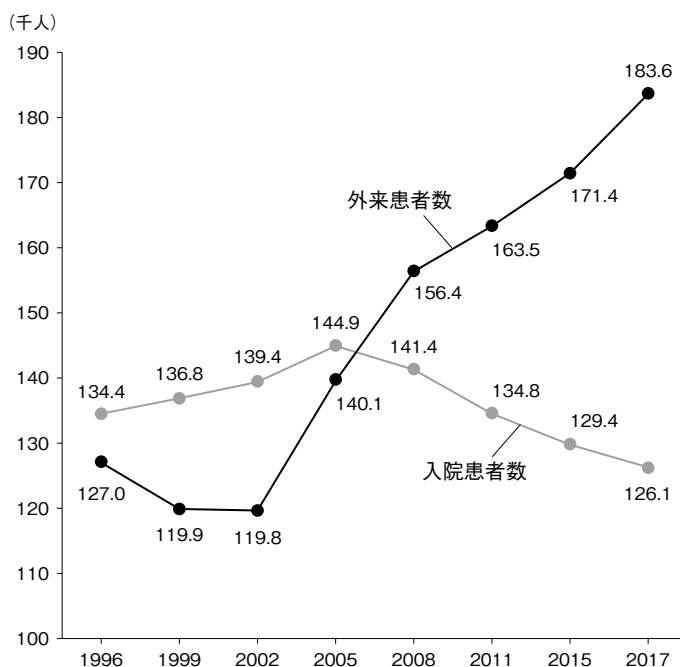
そこで問題になるのは、多くの進行がん患者は家で療養していることである。図1は、2017年の厚生労働省の患者調査によるがん患者の入院と外来の比率の変化を示している¹⁾。1995年に患者数において外来が入院を上回って以来、その差は開く一方になっている。多くのがん患者は、家または介護施設などで療養をしており、セルフケアとしてがん治療の知識を、当事者または家族が知っておく必要性が大きくなる。

今まで治療手段がないと思われていた進行がん

に対して、がん組織のゲノムの変異をもとに診断し、治療法を選択する“がんゲノム医療”が、分子標的薬とともに新たな可能性を生み出している。本連載ではこれから3回にわたり、がんゲノム医療についてのシリーズを展開し、「パネル検査」「低侵襲治療」「遺伝性の素因」をわかりやすく解説したい。

がん遺伝子パネル検査

がんのセルフケアの基本は、医療機関できちんとしたデータを検査してもらい、それをもとに日進月歩の治療を選択できる体制を整えることである。がんの診断は手術か内視鏡や生検(針で組織をとるバイオプシーなど)により組織を採取して病理学標本で行う。この標本の一部を使うと、がんのゲノム診断ができる。血液中にがん細胞が存在する場合は、血液または骨髄のサンプルでゲノム診断が可能である。遺伝子は増幅できるので、少量の標本があれば、増幅して多数の遺伝子の検査もできるのが特徴である。

図1 がんの入院・外来患者数の推移¹⁾

2022年10月10日にWebで行われた東京大学医学部附属病院の市民公開セミナー「がん遺伝子パネル検査のアンケート調査研究」では、ゲノムのパネル検査を受けた数千人からのアンケート調査や、京都や岡山の専門家からの説明を通して、がんと診断されたら早めにゲノムの“パネル検査”を受けたほうがよい、ということで意見が一致した。

ゲノム診断が進むにつれ、有効性の高い薬剤が選択できるようになり、たとえば慢性骨髄性白血病のように以前は非常に治療困難と思われた病気が、グリーベック(イマチニブ)という飲み薬だけで治療できるようになってきた。さらに経過中に、グリーベック耐性の細胞が増えてくると、ゲノム変異のタイプにより新たな治療薬で治療できる場合が増えてきている。

近年、わが国で発見されたALKという遺伝子変異は、リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、肺がん、乳がん、大腸がんなどで確認され、この場合にはALK変異を標的とするキナーゼ阻害薬が推奨されるなど、がんゲノム診断に基づく治療法が広く臨床に使われはじめた。

がんと診断されたら早期に多数の遺伝子を調べることが望ましい。がんの発症・進行に関わる遺伝子になるべく網羅するように、数百遺伝子を一度に検査できるパネル検査を受けることが、今日の段階では最も適している。

なるべく多数の遺伝子変異の検査を受けることが有用性を広げる

実は、遺伝子の数を増やして検査してもコストはあまり変わらなくなっている。図2に、遺伝子を読むコストがどれくらい低減しているかというアメリカ国立衛生研究所(NIH)の資料を示す²⁾。

遺伝子を解読する能力は、「半導体の能力は18カ月で2倍になる」というムーアの法則と同様のペースで進歩すると考えられていた。しかし、「次世代シーケンサー」という画期的な解読手法の登場により、ムーアの法則を超える速度でコストが安くなった。2021年には、測定直後の生データを得るコストは10万円程度まで低下し、その結果、多数の遺伝子を検査してもあまりコストが変わらなくなっている。

そこでどの程度の遺伝子変異を調べるかの範囲

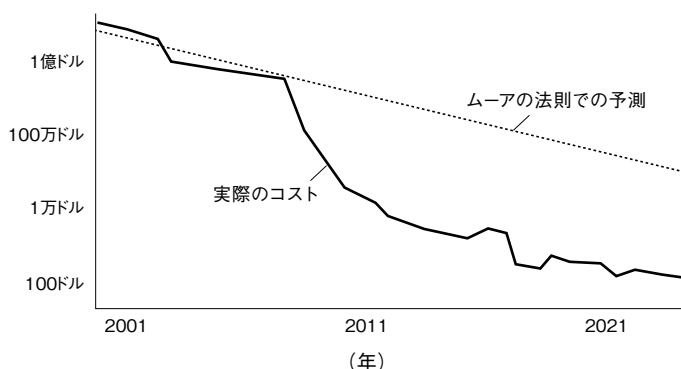


図 2 1人の全ゲノムを読むのにかかるコスト²⁾

が問題になる。

がんは遺伝子の病気といわれるように、遺伝子の変異をみればがんの性質がわかり、今まで治らなかったがんに新しい治療薬がどんどん生まれている。

細胞の増殖などに関わるタンパク質であるRAS タンパク質には、「KRAS」「NRAS」「HRAS」の3種類がある。KRAS 遺伝子に変異が起これば、細胞内の構造が変化し、結合していなくとも細胞を増殖させるシグナルが常にスイッチオン状態となり、細胞分裂が止まらなくなり、がん細胞が無制限に増殖していく。KRAS 遺伝子の変異は肺がんの患者の95%以上で確認され、大腸がん、肺がん、多発性骨髄腫、子宮体がんなどの患者でもしばしば変異している。NRAS 遺伝子の変異が確認されているのは、皮膚がん(悪性黒色腫)や多発性骨髄腫の患者である。HRAS 遺伝子の変異が確認されることはまれだが、膀胱がんや甲状腺がんなどの患者で確認されている。

KRAS の治療薬は、さらに細かな遺伝子の変異ごとに異なる。KRAS 遺伝子産物のG12C 変異(12番目のグリシンがシステインに変異)を持つ切除不可能な再発肺がん、ソトラシブという薬がアムジェンにより開発され、ルマケラスという商品名で認可され、今年1月日本でも製造販売が承認された。一方、日本のアステラス製薬は、G12D 変異(12番目のグリシンがアスパラギン酸に変異)とは別の、G12D(アスパラギン酸変異体)という変異に対する薬を特許出願した。

このように、ゲノム医療の時代になると、遺伝子変異のタイプごとに違う治療薬が作られるようになっている。現在は、がんのゲノム検査を受けても、直接有効な治療薬の推奨につながるケースは、一般的にはまだ10%程度であると報告されている。東大病院のパネル検査を受けた患者のアンケートでも、20%程度の人が有用であったというにとどまっている。

ゲノム検査が進むとともに、非常に多くのがん治療薬が治験入りしていることがわかる。図3に、現在、治験入りしている新規治療薬の数を示す³⁾。治験では、効果が証明される場合も、されない場合もある。それでも、なるべく多くの遺伝子の変異を見ておくことが、新しい薬を最初に試す治験への道を開くためにも必須なのである。同時に、治験薬のメリット、デメリットを正確に説明することにもきちんとした仕組みがいる。

現在の段階では、診断・治療に必要な情報を提供する仕組みが整っているパネル検査を早期から行うのが、コストパフォーマンスが最もよいと考えられる。

早期からパネル検査を進めるのには、別の理由もある。貴重な標本を有効に使うためである。手術の後なら大きな標本が残っている場合もあるが、バイオブシー(生検)で内視鏡で採った小さなサンプルのような場合、すぐなくなってしまう。肺がんの再発のような時は、一個のKRAS のG12C 変異だけを対象に調べるよりも、健康保険の適用となる数百種類の変異を一度に調べるパネ

図 3 新規有効成分の疾患領域別国内開発パイプライン (P3～申請：2022年7月8日現在)³⁾

表 1 がん組織の3種類のゲノム検査の違い

	単一遺伝子検査 コンパニオン診断	がん遺伝子パネル検査 プロファイル検査	全ゲノム解析 全エクソン解析
対象	1つの遺伝子	100~500 遺伝子	2万個の全遺伝子
検討される 治療薬	1つの薬	現在、利用可能な多数の 治療薬を検討する	理論上すべての治療薬
保険適用	保険適用あり	保険適用(3種類) 先進医療	研究目的

Genomics and Advanced Therapeutics : C-CAT (シー・キャット)」が設置され、一括でデータを管理し、エキスパートパネルで症例を検討する仕組みが考えられている。世界中の日進月歩の情報を常に集める中心的な機関を作り、日本のパネル検査などの情報を管理して活用するコストパフォーマンスを圧倒的に改善しようとしている。

現在のところ、情報処理の能力から、パネル検査の数百の日本人のがんに関わる頻度の高い変異を見て、治療法を推奨するのが最もコストパフォーマンスが高いと思われる。全部の遺伝子を見る全ゲノム検査は、検査自体はコスト的には可能となっているが、まだ2万個のデータ解析を行うコストがかかりすぎるので、本人の利益というより、基礎的データの集積が大事な段階といえる。

具体的には、次のような仕組みになっている。

① がんゲノム医療を希望する患者に対し、がんゲノム医療中核拠点病院や関連病院の十分な説明を行い、同意を得たうえで、検体を採取する。

② 検体をもとに、病院や研究所などで“遺伝子情報”(塩基配列など)を分析し、その結果を「がんゲノム情報管理センター(C-CAT)」に送付する。

③ 中核拠点病院等は、患者の臨床情報(患者の年齢や性別、がんの種類、化学療法の内容と効果、有害事象の有無、病理検査情報など)も合わせてC-CATに送付する。

④ C-CATでは、保有するがんゲノム情報のデータベース(がんゲノム情報レポジトリ・がん知識データベース)に照らし、当該患者のがん治療に有効と考えられる抗がん剤候補や臨床試験・治験情報などの情報を中核拠点病院のエキス

パートパネルに返送する。

⑤ 核拠点病院等のエキスパートパネルにおいて、C-CATの解析結果を踏まえて当該患者に最適な治療法を選択し、十分な説明を行ったうえで、これに基づいた医療を提供する。

在宅療養中で、もう有効な治療法がないと思いがちな方にとって、最新の治療の情報も適切にアドバイスしてもらえるチャンスを得ることは非常に重要である。パネル検査を受ければ、がん拠点病院のエキスパートパネルから最適な選択を推薦してもらえる重要な機会となり、これがパネル検査が推奨される理由である。

費用負担の改革：現状は50~100万円

2万個の遺伝子を検査すること自体は10万円近くまでコストが下がってきているが、個人のゲノム情報を厳密に保護しながら解析し、専門家が治療法を決定するまでにかかるコストはその数倍となるため、結果として50~100万円程度の費用がかかる。

保険の適用には制限が多く、なかなか認められていない。「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」(米 Foundation Medicine 社)や国立がん研究センターのパネル検査の場合、次のような制限があり、ほとんどの場合は50万円程度を自己負担することになっている。

- ・標準治療がない、または終了する見込みである固形がんの方
- ・原発不明がんの方、または希少がんの方
- ・本検査施行後の化学療法に耐えうる体力が十分にある方

最初の標準治療がない、または終了する見込みとは、治療法がないか、既存の一般的な治療法をやっても効かなかった場合ということになる。

現実には、保険適用で診療をすすめる場合、通常の病理検査でがんと診断されると、今までの一般的な標準治療で治療する。がんの種類によっては、コンパニオン診断で新しい分子標的薬が使える場合がある。標準治療やコンパニオン診断に基づいて治療し、それが効かないならパネル検査、というやり方で、バイオプシーの小さなサンプルなどは、冒頭で述べたように途中でなくなってしまう場合もある。検査費用もあまり違いがなくなっている現在では、保険適用の基準を変えたほうがよいと思われる。

前に述べたような新たな分子標的薬などが次々と認可され、今まで治療法がないといわれていた進行がんに大きな変化が起こっても、標準治療から順に治療法のステップを踏んでいる間に、がんが進行して、手がつけられなくなってしまうこともある。

また、今後掲載される本シリーズの3回目に述べるが、パネル検査から遺伝性のがんになりやすい変異を保有している家系であることがわかる場合も増えている。

ここで最後に考えたいのは、国民経済の視点である。現在の世界では、技術革新と先端的な経済成長は、情報産業とエネルギー産業、健康情報産

業の3つの分野で最も活発といわれる。今の日本経済は、輸入超過と財政赤字、人口減少に加えて円安に悩んでいる。医薬品の輸出入の内訳を見ると、2021年(令和3年度)の財務省の貿易統計では、医薬品の輸出額は8,611億円、輸入額は4兆1,866億円で、3兆円越えの輸入超過となっている。

特に、米国からの輸入超過での最大の項目は医薬品となっており、日本の富の流出の最大の原因でもある。がんなどのゲノム変異の情報を正確に知り、それをもとに画期的な治療薬を作るとは、国民の生活の質を上げるうえでも肝要だが、経済的に見ても肝心要であるといえよう。

がんパネル検査が保険診療の適用対象とならない場合や先端医療制度が適用される場合、50～100万円の自己負担での検査となることが多い。だが、ゲノム医療のメリットは当人だけでなく、新しい治療法の開発という点で社会全体にも寄与することを考えると、自己負担の割合は見直すべきといえよう。

文献/URL

- 1) 厚生労働省. 平成29年(2017)患者調査の概況.
- 2) National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome. (<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>)
- 3) [定点観測] 主要製薬企業 国内新薬開発パイプライン. 疾患領域編(2022年7月版). (<https://answers.ten-navi.com/pharmanews/23621/>)

* * *