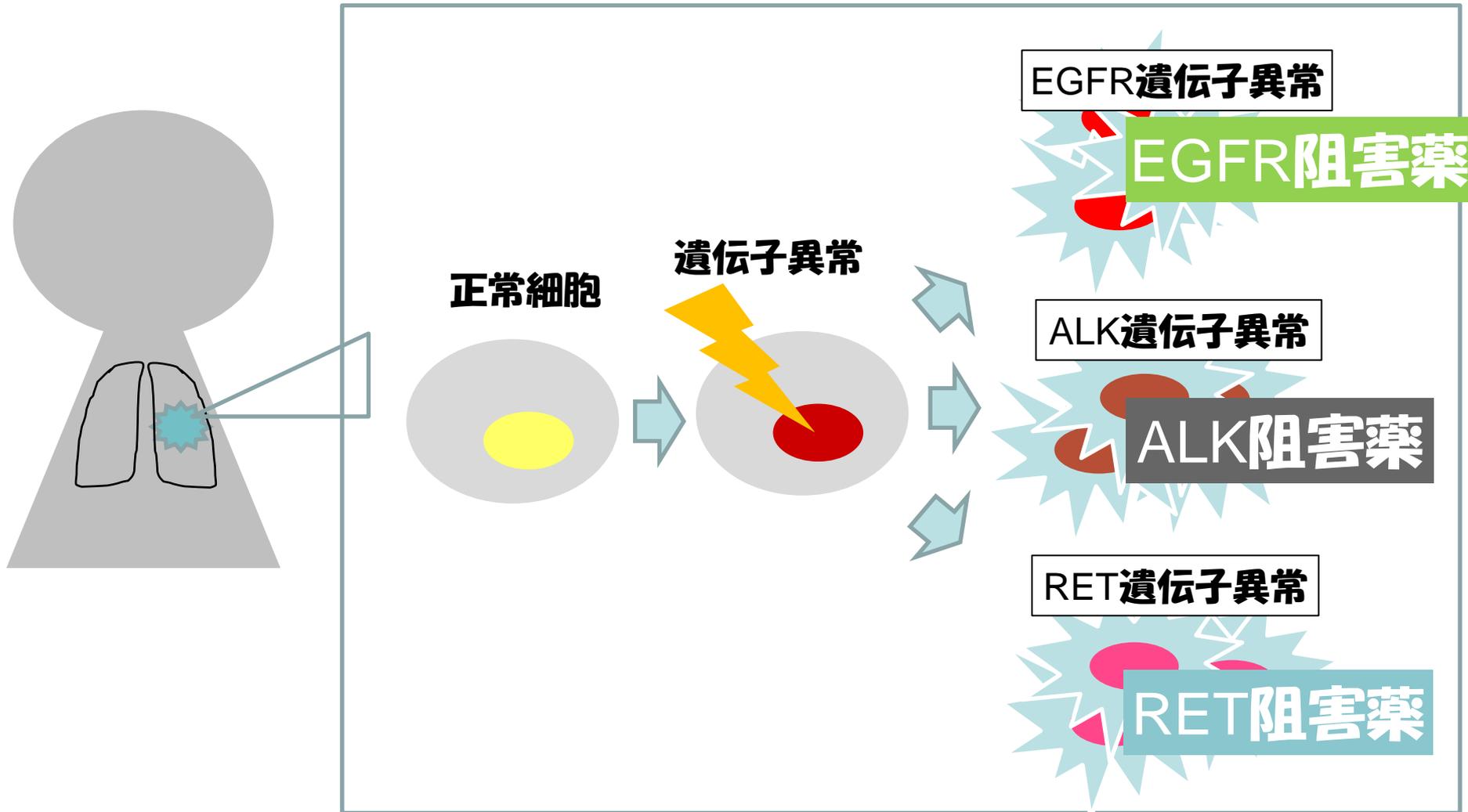


がんゲノム医療の現状と将来像(案)

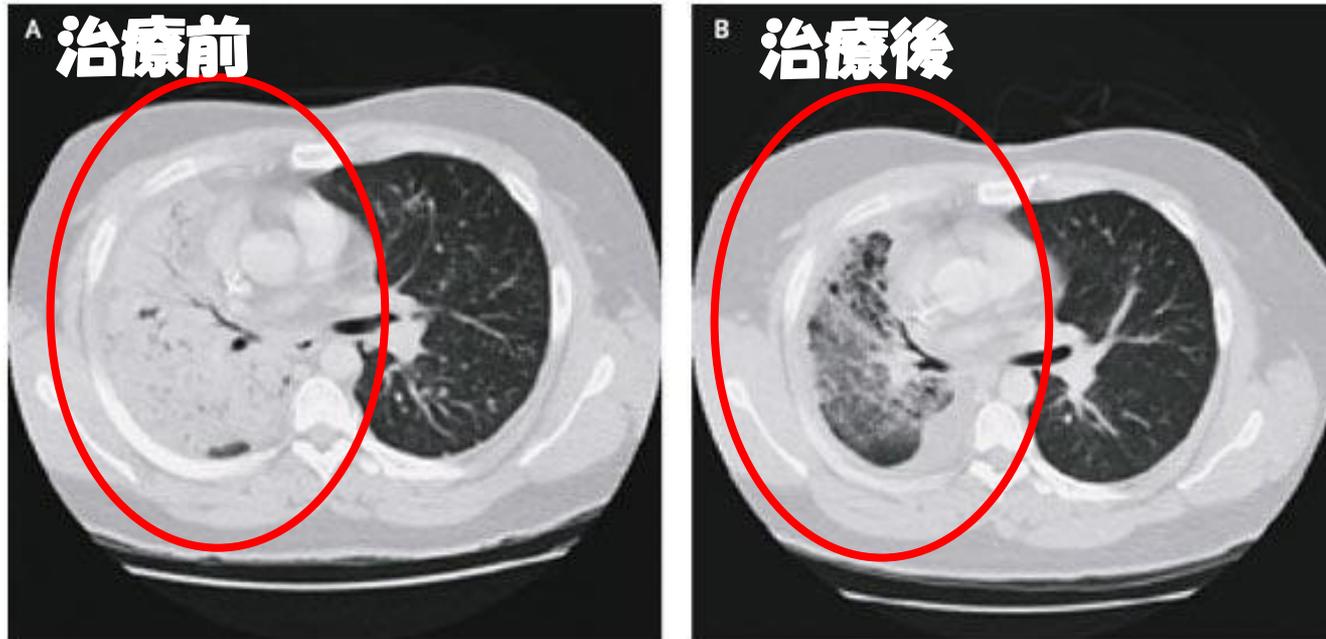
国立研究開発法人国立がん研究センター 企画戦略局長
藤原 康弘

がんゲノム医療の現状1

体細胞遺伝子異常に応じた肺がん患者での治療選択



EGFR遺伝子異常のある肺がんへの EGFR阻害薬での治療例



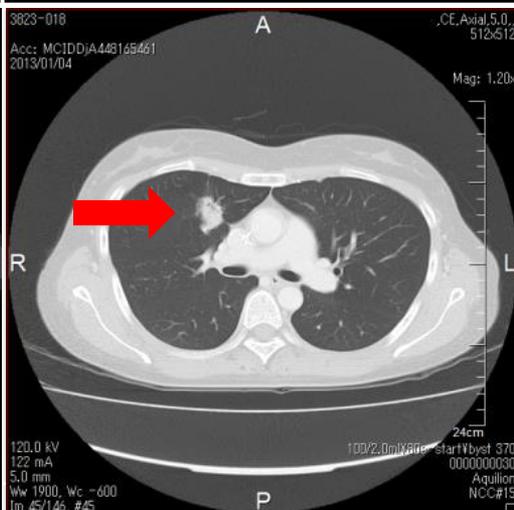
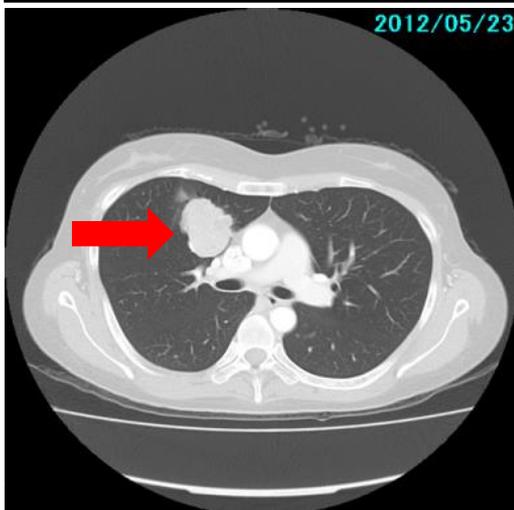
遺伝子異常に対する薬剤は治療効果が高い
⇒適切な治療のためには、正しい遺伝子診断が大切

分子標的薬に著効した1例

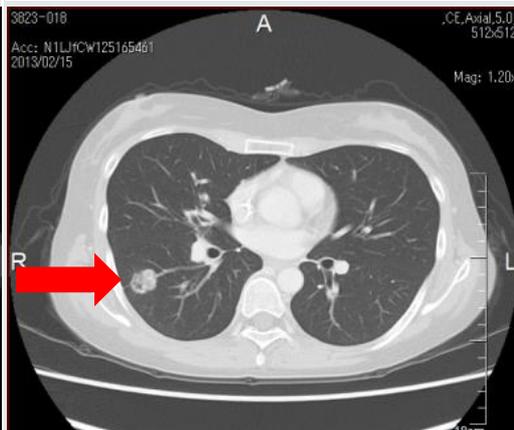
肺転移部位—1

治療前

治療後268日目



肺転移部位—1



- 38歳の女性
- 卵巣がん, 多発肺転移
- 標準的治療法 (抗がん剤) が効かなくなり, 有効な治療がなくなった。
- TOP-GEAR 試験により、AKT1^{E17K} 遺伝子変異を同定。
- 某製薬メーカーのAKT阻害剤の第I相試験 (治験) に参加。
- 投与後3か月後、腫瘍径が47%の縮小。
- 以後2年以上、縮小を継続。

がんゲノム医療の現状2

再発スコアが低い乳癌患者さんには、術後抗がん剤治療は実施しないことを勧め
再発スコアが高い患者さんには、術後抗がん剤治療を受けることを勧める

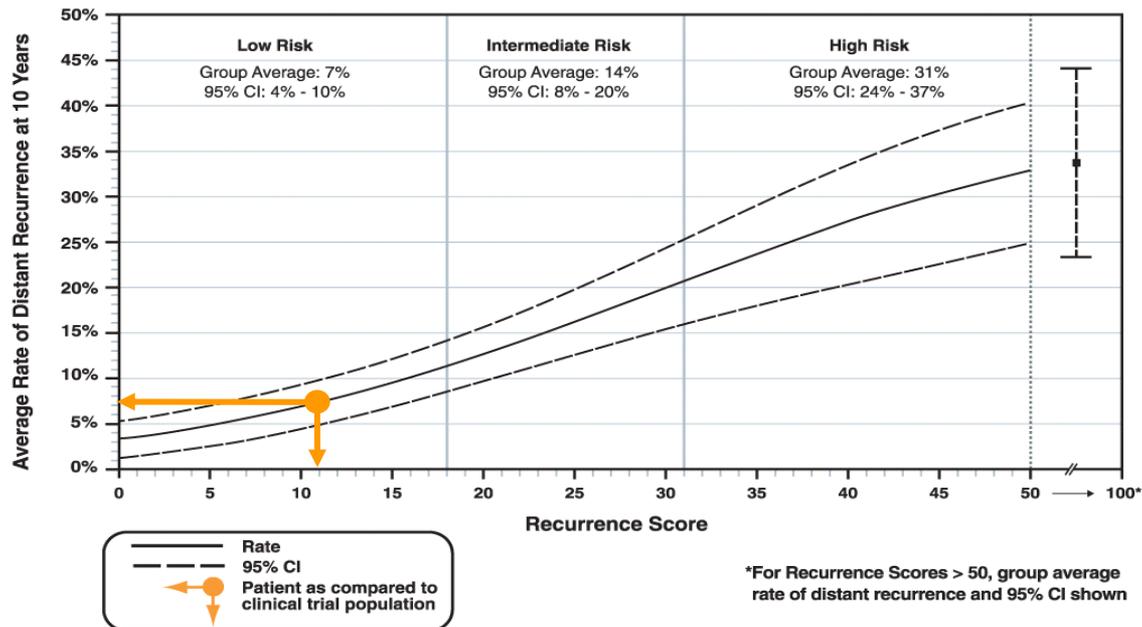
RESULTS

Recurrence Score =

11

CLINICAL EXPERIENCE

Patients with a Recurrence Score of **11** in clinical validation study had an Average Rate of Distant Recurrence at 10 years of 7.4% (95% CI: 4.9%, 9.8%)



検査項目レファレンス/総合検査案内

GHI依頼検査／癌関連検査

OncotypeDX Breast [M781-3]

検体採取 Information

検体・容器

(パラフィン包埋ブロックも可)標本スライド(HE染色3枚/枚)

プレパラート(スライドグラス)[オープン] ジェットケース 室温

備考

本検査項目 [T3N1]までのご依頼の前にお知らせください

GHI依頼検査／癌関連検査

OncotypeDX Colon [6427-8]

検体採取 Information

検体・容器

(パラフィン包埋ブロックも可)標本スライド(HE染色3枚/枚)

プレパラート(スライドグラス)[オープン] ジェットケース 室温

備考

本検査項目は結腸癌(Stage II, T3)が対象となります。初めてのご依頼の前に詳細なご説明をさせていただきますので、必ず弊社担当営業員までにご連絡ください。他項目との重複依頼は避けてください。癌組織の面積が小さい、癌細胞の数が少ないなど、検体の性状によっては、検査が実施されません。

日本では **2007年2月** から検査可能

検査方法
検査方針
基準値:

所要日数
その他:

ただし、世界中の検体が米国の一カ所の検査所に集められて検査が実施されている

臨床情報

臨床意義

Oncotype DX Breast(オンコタイプ DX Breast)は、浸潤性乳癌に対する治療方針の判断補助に有効。エストロゲンレセプター(ER)陽性で初発ホルモン単独療法を行った場合の再発リスクや、化学療法を併用するかどうかの判断に有用です。このことにより、個人別の術後補助療法を選択するための情報提供が期待されています。

参考文献

Cronin et al: Clinical Chemistry 53 (6): 1084~1091, 2007
Toi M, et al: Cancer 116 (13): 3112~3118, 2010

法の治療効果を予測し、リスクに応じた治療法の選択が可能となります。

異常値を示す病態・疾患

結腸癌
結腸癌(Stage II, T3)

参考文献

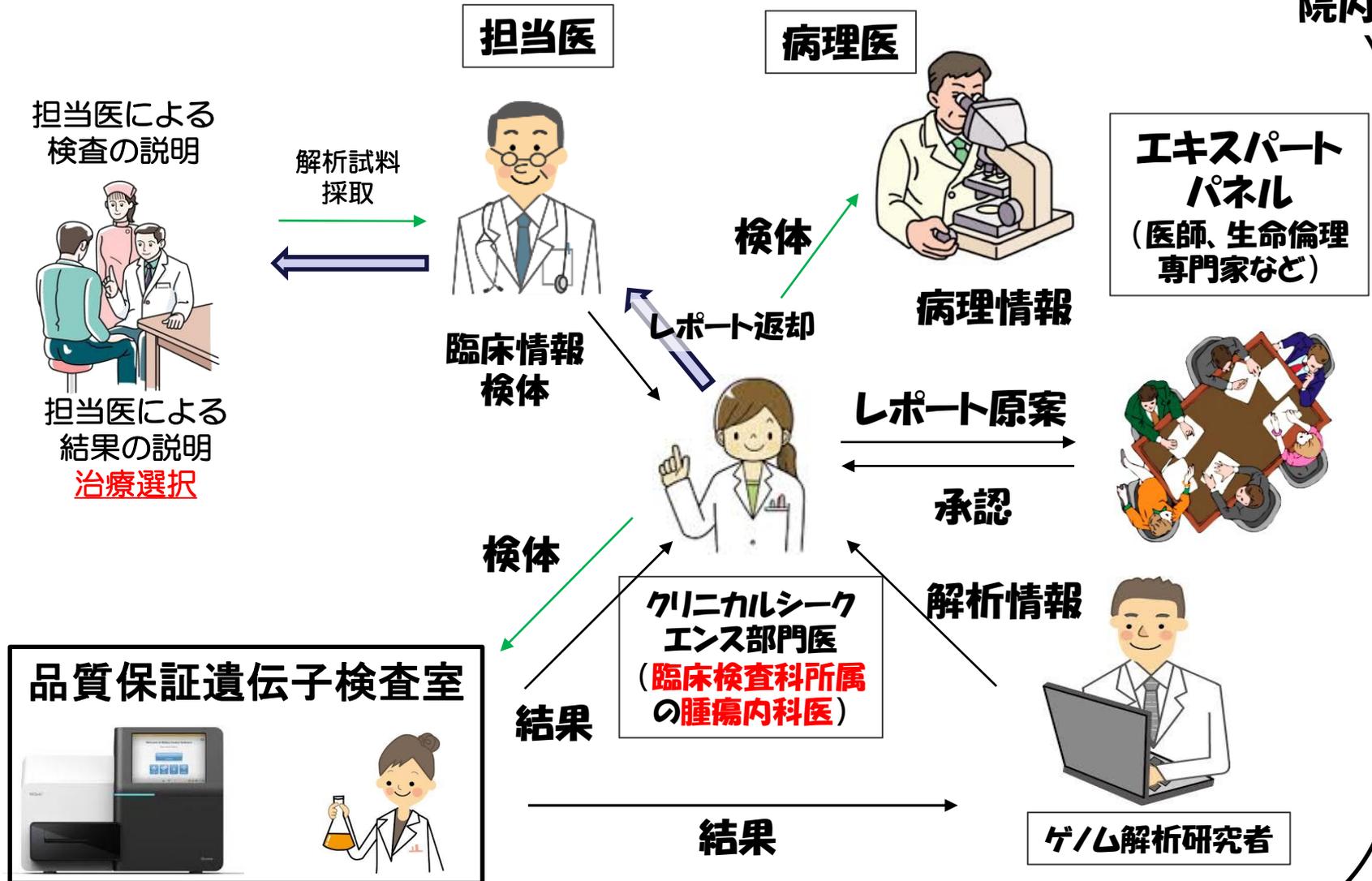
Clark-Langone et al: BMC Cancer 10(69): 1~11, 2010.
Gray et al: J Clin Oncol 29 (32): 1~13, 2011.

関連項目

RAS遺伝子変異解析

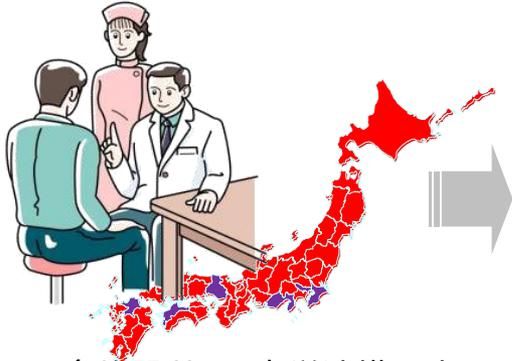
がんゲノム情報の国立がん研究センター中央病院 TOPGEARにおける運用

院内



国立がん研究センターにおけるゲノム医療実現に向けての試み

・アカデミア・企業による新薬開発の加速(SCRUM-Japan)



- ・All Japan多施設共同・産学連携研究
- ・肺・消化管・胆道がん 臨床研究グループが確立した疾患の全国のがん患者



- ・新薬薬事申請に求められる質保証された診断パネル(米国製)
- ・ゲノム・臨床情報の共有と疾患レジストリー構築、検体二次利用による次の創薬の促進
- ・公的資金(基盤部分)と企業資金(運用等)をハーモナイズ

企業治験 1

企業治験 2

医師主導治験

企業治験

・ゲノム医療の実装(TOP-GEAR/ 中签班)



- ・全がん種(とくに希少がん)の、化学療法を必要としている患者



- ・国産(NCC発)パネル診断
- ・日常診療体系・電子カルテとの連動
- ・公的資金

医師主導治験

先進医療B

臨床試験

保険診療
(EGFR、HER2、ALK等)

フランスでは2006年から国立がん研究所の傘下で、 全国28か所に、大学等の検査部門で 悪性腫瘍遺伝子診断センターを整備

(2016年までに全28医学検査部門に [ISO15189](#) 取得を義務づけ)

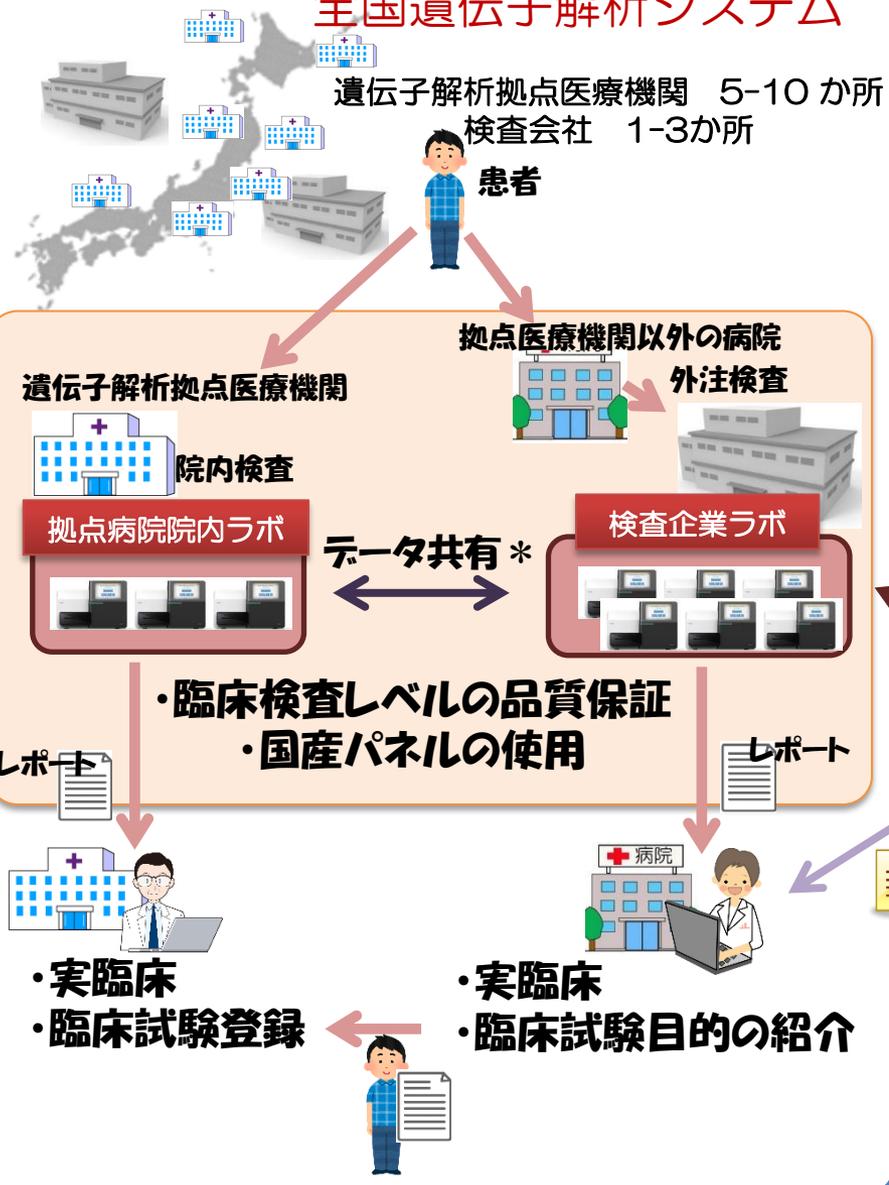
Table 3 | Molecular tests performed in France in 2011 by the 28 molecular genetics centres

Biomarker	Cancer	Clinical indication or application
<i>Predictive</i>		
<i>BCR-ABL</i> translocation	Chronic myeloid or acute lymphoblastic leukaemia	Prescription of imatinib, dasatinib or nilotinib
<i>ABL</i> mutation	Chronic myeloid or acute lymphoblastic leukaemia	Predicts resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy and aids second-line treatment decisions
<i>KIT</i> and <i>PDGFRA</i> mutations	Gastrointestinal stromal tumours	Prescription of imatinib
<i>HER2</i> amplification	Breast cancer	Prescription of trastuzumab and lapatinib
<i>HER2</i> amplification	Gastric cancer	Prescription of trastuzumab
<i>KRAS</i> mutations	Metastatic colorectal cancer	Prescription of panitumumab and cetuximab
<i>EGFR</i> mutations	Lung cancer	Prescription of gefitinib and erlotinib
<i>Diagnostic</i>		
<i>JAK2</i> V617F mutation	Suspected myeloproliferative syndrome	Differential diagnosis
Microsatellite instability	HNPCC spectrum cancers	Diagnosis of suspected hereditary forms
Specific chromosomal abnormalities	Sarcomas	Aids diagnosis and/or subtype classification
Specific chromosomal abnormalities	Non-Hodgkin lymphomas	Aids diagnosis and/or subtype classification
Specific chromosomal abnormalities	Haemopathies	Aids diagnosis and/or subtype classification
1p/19q co-deletion	Brain tumours	Aids diagnosis and/or subtype classification
B-cell or T-cell clonality	Non-Hodgkin lymphomas	Aids diagnosis of lymphoma and/or reactional lymphoproliferation
<i>Prognostic</i>		
<i>MYCN</i> amplification	Neuroblastoma	Contributes to treatment guidance
<i>FLT3</i> and <i>NPM</i> mutations	Acute myeloid leukaemia	Contributes to treatment guidance
Specific chromosomal abnormalities	Haemopathies	Contributes to treatment guidance
<i>BCR-ABL</i> transcript level of expression	Chronic myeloid or acute lymphoblastic leukaemia	Monitoring of minimal residual disease

Abbreviation: HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

全国拠点医療機関および検査会社での 網羅的遺伝子解析の診療への展開

全国遺伝子解析システム



<解析症例数の概算>
がん死亡数・・・約40万人/年
解析対象・・・約4万人/年

1/10と概算

データ共有

ゲノム情報



解析医

臨床医



患者背景
治療情報

臨床医

2nd step: 各種臨床情報と連結
利用目的→治療効果up
(実臨床および治験登録)

診療部門

臨床医



患者背景
治療情報



電子カルテ

マサチューセッツ総合病院モデル
年間解析数:次世代シーケンサー 3500 例
それ以外の遺伝子検査 3000 例

オーダー



部門システムへの
オーダー入力
検体情報入力など

レポート閲覧
臨床情報・治療情報確認



指示受け
各工程進捗入力



遺伝子検査部門

その他の遺伝子検査
・ ARMS法・FISH・など

ラボディレクター 1名
テクニシャン 約15名

QC管理、
テクニシャン指導

次世代シーケンサーLab

ラボディレクター 1名
テクニシャン 5名

Miseq:3台 1台1ラン 18検体



結果確認
レポート作成・承認
QC監督



部門システム
(LIMS)

指示受け
各工程進捗入力



Molecular Pathology専門医 5名(MD, 4名, PhD, 1名)

→組織病理診断を行う日本の病理医とは違い、遺伝子解析に特化したトレーニングを受けた専門医。
NGSラボの運営や品質管理についての責任も負う立場。

部門システム (LIMS: Laboratory Information Management System)
データベース、進捗管理、レポート業務サポート、電子カルテとの連携など

全国規模での
データベース共有



外部遺伝子検査部門

診療部門

臨床医



患者背景
治療情報



電子カルテ

日本のゲノム医療実装モデル(例)

年間解析数:次世代シーケンサー 2000 例
それ以外の遺伝子検査 1000 例

遺伝子検査部門

オーダー



部門システムへの
オーダー入力
検体情報入力など

レポート閲覧
臨床情報・治療情報確認



指示受け
各工程進捗入力

その他の遺伝子検査
・ ARMS法・FISH・など

ラボディレクター 1名
テクニシャン 約15名

QC管理、
テクニシャン指導

次世代シーケンサーLab

ラボディレクター 1名
テクニシャン 5名



解析範囲を統ったパネルで1ランで複数検体解析

結果確認
レポート作成・承認
QC管理

部門システム
(LIMS)

指示受け
各工程進捗入力

Clinical Sequencing Team

分子生物学的知識のある臨床医(腫瘍内科) + ゲノム研究者 + 病理医

日本ではMolecular Pathologist育成は困難なため、各専門家でwork-sharingすることで対応

部門システム (LIMS: Laboratory Information Management System)

データベース、進捗管理、レポート業務サポート、電子カルテとの連携など

結果報告法について

担当医返却レポート (@MGH)

担当医返却レポート (TOPGEAR @NCC)

TEST - SNAPSHOT-NGS-V1 Assay **診断名**

INDICATION FOR TEST: Skin Melanoma Metastatic to Hematopoietic and Lymphoid Tissue (Lymph Node)

SPECIMEN(S) TESTED: S16-4309_A1 (Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States) **検体番号 (病理ID)**

RESULTS:
Single nucleotide variants:
SNV 1 of 1: BRAF ENSP00000288602:p.Val600Glu (ENST00000288602.6:c.1799T>A)

Insertions/deletions:
No reportable indels were detected.

INTERPRETATION:

POSITIVE for variant(s)

遺伝子変異結果

MGHでは結果の解釈については一切触れず。
変異情報のみを返却。
既存データベースへの登録有無や
変異アレル頻度についても返却せず。

担当医返却レポート原案 レポートID: REP00004.1 Expert Panel日: 2016/03/01

TOP-GEAR番号: TGTGTOP-GE/ 患者ID: XXXXXXXXXX 病理ID: XXXXXXXXXX

性別: 女性 同意取得時年齢: 66 文書同意日: 2016/02/03

診療科: 呼吸器内科 担当医: 角南先生 臨床診断: 肺がん

腫瘍検体情報

検体組織	採取法	組織区分	腫瘍細胞率(%)
-	手術	-	80%

前検査情報

--

検体情報

Qubit測定DNA量(ug)	DNA品質 (qPCR/Qubit比)
167.00	0.34

体細胞遺伝子変異情報

遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	COSMIC ID
TP53	15.1 (28/186)	exon7:c.C742T	p.R248W	COSM10656
GNAS	11.6 (60/516)	exon1:c.null	-	COSM4099807

体細胞遺伝子増幅情報

遺伝子名	遺伝子コピー数比(補正リード数比)
変異なし	

体細胞遺伝子融合情報

遺伝子名	物理位置
変異なし	

生殖細胞系列遺伝子変異情報

遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	ClinVar ID
変異なし				

Expert Panelからの意見

- TP53変異: COSMICデータベースに多数の登録があり、機能欠失変異である可能性が高い。対応する候補薬なし。
- GNAS変異: COSMICデータベースに登録があり、機能欠失変異である可能性がある。対応する候補薬なし。

候補となる治験薬:

報告書作成日: 2016/03/01

確認サイン:

結果報告法について

担当医返却レポート (@MGH)

担当医返却レポート (TOPGEAR @NCC)

TEST - SNAPSHOT-NGS-V1 Assay **診断名**

INDICATION FOR TEST: Skin Melanoma Metastatic to Hematopoietic and Lymphoid Tissue (Lymph Node)

SPECIMEN(S) TESTED: S16-4309_A1 (Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States)
検体番号 (病理ID)

RESULTS:
Single nucleotide variants:
SNV 1 of 1: BRAF ENSP00000288602:p.Val600Glu (ENST00000288602.6:c.1799T>A)

Insertions/deletions:
No reportable indels were detected.

INTERPRETATION:

POSITIVE for variant(s)

遺伝子変異結果

MGHでは結果の解釈については一切触れず。
変異情報のみを返却。
既存データベースへの登録有無や
変異アレル頻度についても返却せず。

担当医返却レポート原案 レポートID: REP00004.1 Expert Panel日: 2016/03/01
TOP-GEAR番号: TGTGTOP-GE/ 患者ID: XXXXXXXXXX 病理ID: XXXXXXXXXX
性別: 女性 同意取得時年齢: 66 文書同意日: 2016/02/03
診療科: 呼吸器内科 担当医: 角南先生 臨床診断: 肺がん

腫瘍検体情報

検体組織	採取法	組織区分	腫瘍細胞率(%)
-	手術	-	80%

前検査情報

検体情報

Qubit測定DNA量(ug)	DNA品質 (qPCR/Qubit比)
167.00	0.34

体細胞遺伝子変異情報

遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	COSMIC ID
TP53	15.1 (28/186)	exon7:c.C742T	<u>p.R248W</u>	COSM10656
<u>GNAS</u>	11.6 (60/516)	<u>exon1:c.null</u>	-	<u>COSM4099807</u>

体細胞遺伝子増幅情報

遺伝子名	遺伝子コピー数比(補正リード数比)
変異なし	

体細胞遺伝子融合情報

遺伝子名	物理位置
変異なし	

生殖細胞系列遺伝子変異情報

遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	ClinVar ID
変異なし				

多くの症例を解析する場合、MGH型のレポートが想定されるため、正しい知識を持ち、結果を活用できる臨床医の育成およびコンサルト体制整備が重要。

がんゲノム医療を全国展開する際の課題

- がん遺伝子診断専門医療機関と検査会社の両者を活用するがんゲノム医療
- 米国の分子病理学専門医 (molecular pathologist) に相当する医師の育成。
 - ・分子生物学的知識を持つ腫瘍内科医。
 - ・さらに、ゲノム研究者が医師と協力して診断に関わる体制作り。
- 臨床検査レベルの品質管理下で次世代シーケンサーを用いた解析ができる、技術員 (臨床検査技師) の養成。
- 結果の解釈に役立てられる全国規模のデータベースの整備。