

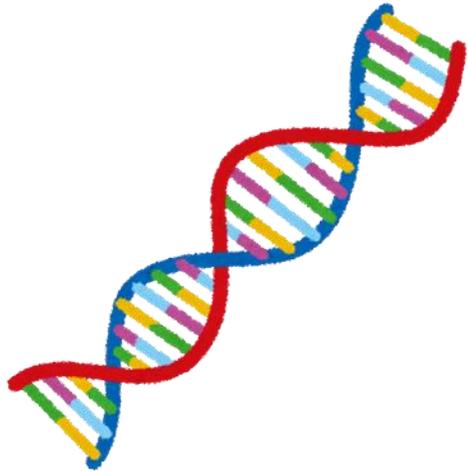
がんゲノム医療ってなんだろう？



岐阜大学医学部附属病院がん情報センター長

牧山明資





がん医療



がんゲノム医療

✓生物のもつ遺伝子（遺伝情報）の全体を指す言葉

→ 親の生物学的な特徴が子供に伝わること

（顔が似ているとか、特定の病気にかかりやすいとか）

→ 体を作るための設計図であり、ひとりひとり異なる

✓がんの遺伝子異常を網羅的に調べて、判明した遺伝子異常に合わせた治療などを行う医療

がんゲノム医療の目的

- がんゲノム医療とは、がんの遺伝子異常を網羅的に調べて、判明した**遺伝子異常**に合わせた治療などを行う医療

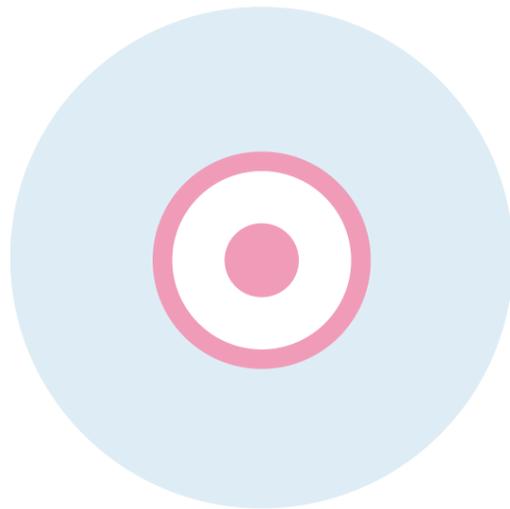


「目的」

- がんの遺伝子異常を見つけること
- 遺伝子異常に対応した治療薬を見つけること

遺伝子変異が起こる原因

遺伝子変異は化学物質や活性酸素、放射線やタバコなどさまざまな原因で起こる。外的な原因だけでなく、加齢や細胞分裂の途中でも偶然に起こることもある。



正常細胞



化学物質

活性酸素

放射線

タバコ

ウイルス感染

加齢

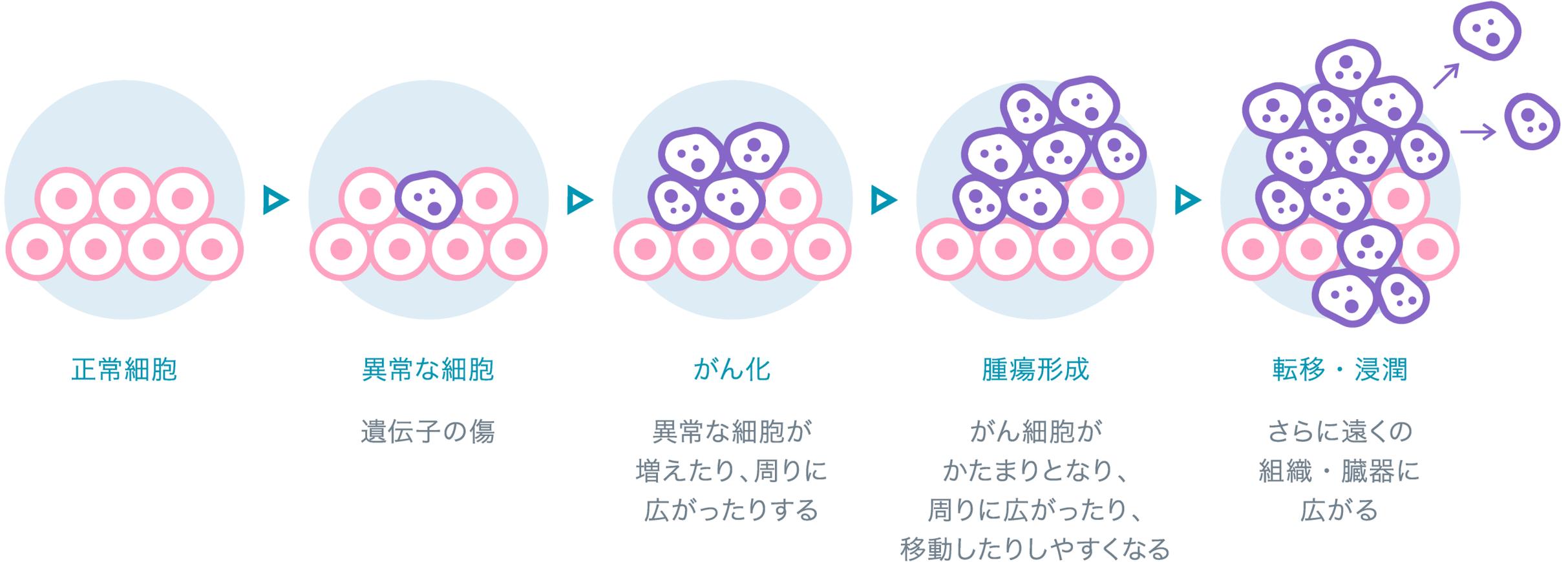
偶然

など



遺伝子変異

がんの発生と遺伝子変異の関係

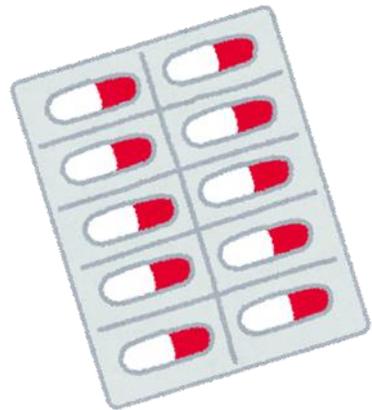


がんの発生には、細胞の分裂や増殖の遺伝子の変異が関係している

がん関連遺伝子に異常が起きるとがん化を引き起こす

➤がんを引き起こす原因となるような遺伝子

- ✓ 現在、数百個の「がん関連遺伝子」が見つまっている
- ✓ どの「がん関連遺伝子」に起きた変異によってがんが発生したのかは、患者さんごとに異なる



遺伝子異常に対応
した分子標的治療



がん遺伝子パネル検査とは

ヒトの遺伝子のうち、がんの発生に関わる遺伝子セット（パネル）を一度に解析



特徴

次世代シーケンサーという装置を使い、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。

目的

患者さんのがんの遺伝子を詳しく調べて、一人ひとりに合わせた治療につなげる。

主な機能①: 包括的がんゲノムプロファイリング (1/2)

塩基置換、挿入/欠失、及びコピー数異常を検出するため本品*¹が全エクソン*²領域を解析対象とする309の遺伝子¹⁾

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1	APC	AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1
AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2	BTK	C11orf30	CALR	CARD11
CASP8	CBFB	CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274	CD70	CD79A	CD79B	CDC73	CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R	CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1	EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRFI1	ESR1	EZH2	FAM46C	FANCA
FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12	FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH	FLCN	FLT1
FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3	GATA4	GATA6	GID4 (C17orf39)	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A	HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1
ID3	IDH1	IDH2	IGF1R	IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL
KIT	KLHL6	KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3	MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	NBN	NF1
NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPM1	NRAS	NT5C2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2	PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5
PBRM1	PDCD1	PDCD1L G2	PDGFRA	PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2	POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A
PRKCI	PTCH1	PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOCS1	SOX2	SOX9
SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU	SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53	TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1
VEGFA	VHL	WHSC1	WHSC1L1	WT1	XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703											

*1: FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル *2: 遺伝情報をコードする塩基配列

主な機能①: 包括的がんゲノムプロファイリング (2/2)

遺伝子融合等を検出するため本品*¹がイントロン*²領域等を解析対象とする36の遺伝子¹⁾

ALK イントロン18, 19	BCL2 3'UTR	BCR イントロン 8, 13, 14	BRAF イントロン7-10	BRCA1 イントロン2, 7, 8, 12, 16, 19, 20	BRCA2 イントロン2	CD74 イントロン6-8	EGFR イントロン 7, 15, 24-27	ETV4 イントロン8
ETV5 イントロン6, 7	ETV6 イントロン5, 6	EWSR1 イントロン7-13	EZR イントロン9-11	FGFR1 イントロン 1, 5, 17	FGFR2 イントロン 1, 17	FGFR3 イントロン17	KIT イントロン16	KMT2A(MLL) イントロン6-11
MSH2 イントロン5	MYB イントロン14	MYC イントロン1	NOTCH2 イントロン26	NTRK1 イントロン8-11	NTRK2 イントロン12	NUTM1 イントロン1	PDGFRA イントロン7, 9, 11	RAF1 イントロン4-8
RARA イントロン2	RET イントロン7-11	ROS1 イントロン31-35	RSPO2 イントロン1	SDC4 イントロン2	SLC34A2 イントロン4	TERC ノンコーディング RNA	TERT プロモーター	TMPRSS2 イントロン 1-3

*1: FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

*2: 遺伝情報をコードしない塩基配列

主な機能①: 包括的がんゲノムプロファイリング (2/2)

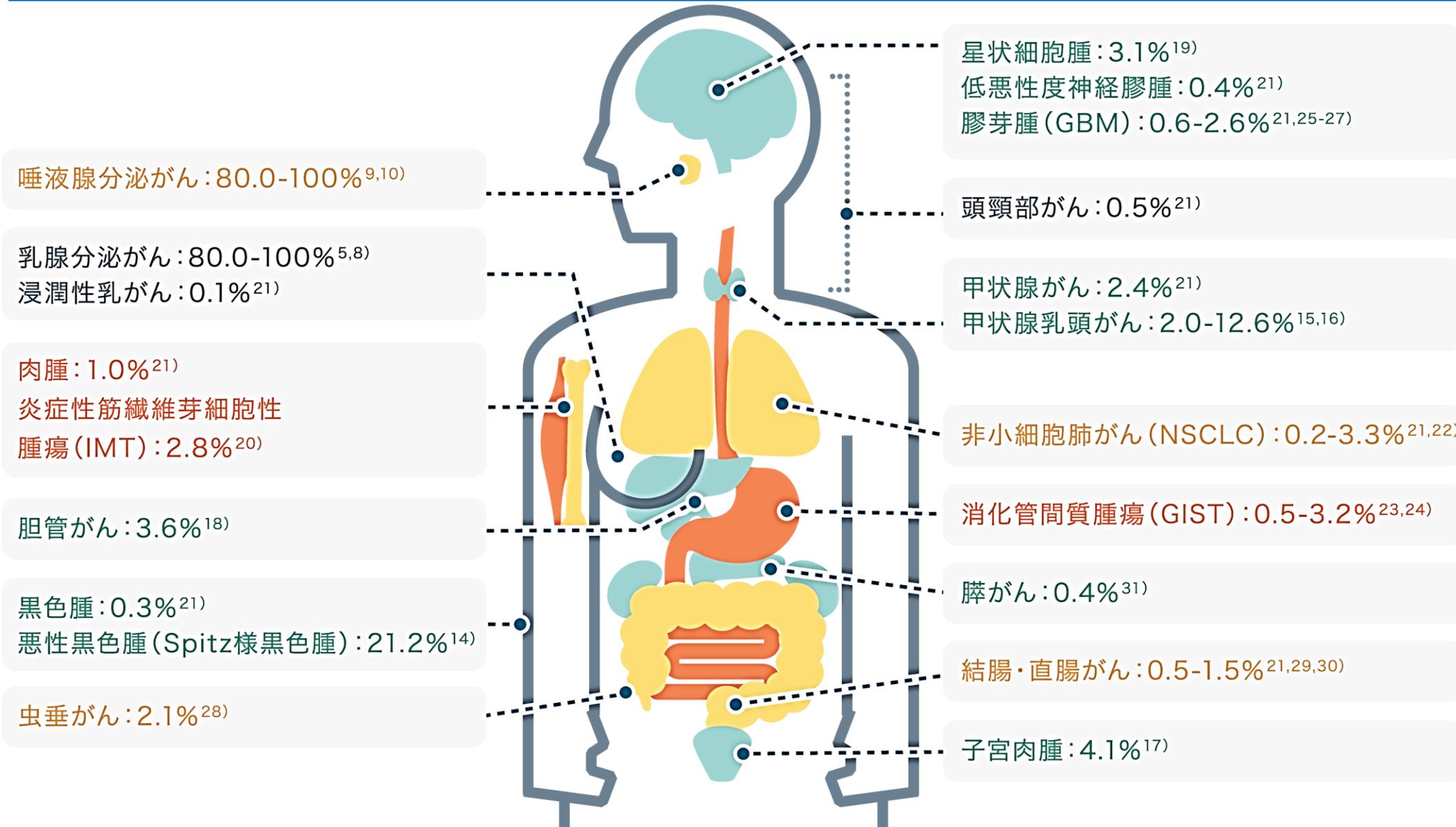
遺伝子融合等を検出するため本品*1がイントロン*2領域等を解析対象とする36の遺伝子¹⁾

ALK イントロン18, 19	BCL2 3'UTR	BCR イントロン 8, 13, 14	BRAF イントロン7-10	BRCA1 イントロン2, 7, 8, 12, 16, 19, 20	BRCA2 イントロン2	CD74 イントロン6-8	EGFR イントロン 7, 15, 24-27	ETV4 イントロン8
ETV5 イントロン6, 7	ETV6 イントロン5, 6	EWSR1 イ		EGFR1 イ	EGFR2 イ		イントロン16	KMT2A(MLL) イントロン6-11
MSH2 イントロン5	MYB イントロン14	MYC イ	NTRK1 イントロン8-11		NTRK2 イントロン12		IGFRA 7, 9, 11	RAF1 イントロン4-8
RARA イントロン2	RET イントロン7-11	ROS1 イ	RSPO2 イ	SDC4 イ	SEC31A2 イ	RNA	TERT プロモーター	TMPRSS2 イントロン 1-3

*1: FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

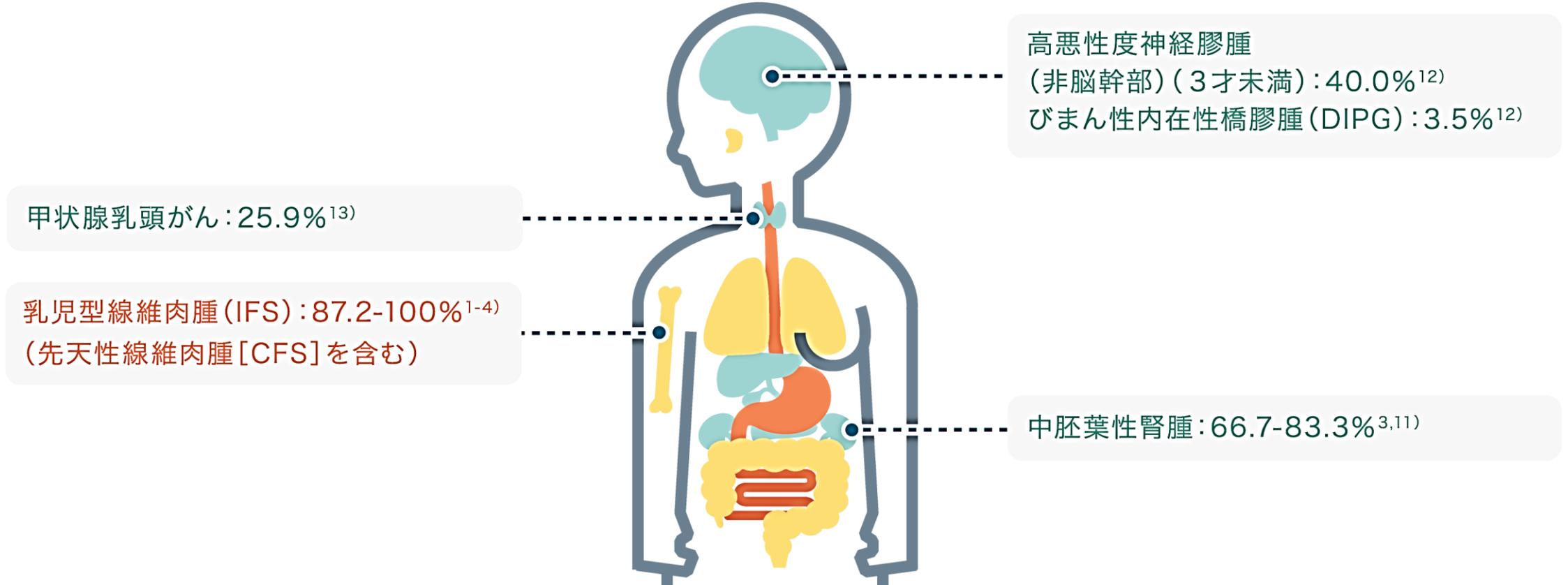
*2: 遺伝情報をコードしない塩基配列

NTRK融合遺伝子に関連したがん（大人）



NTRK融合遺伝子に関連したがん（小児）

【小児】

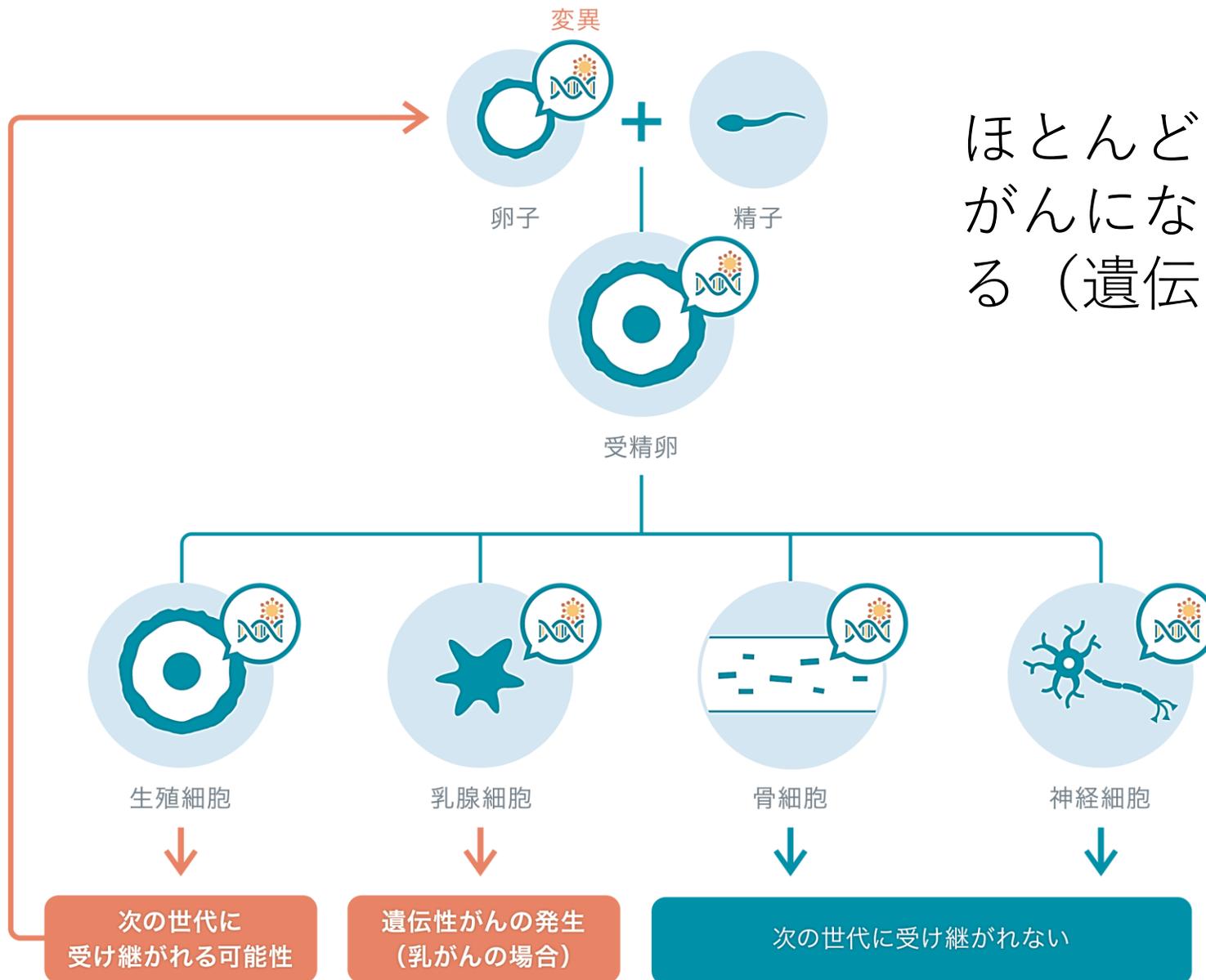


成人でも小児でも、また大腸がんや肺がん、卵巣がんのほか、神経や乳腺などさまざまな臓器のがん細胞から見つかっている

NTRK融合遺伝子に対応する薬剤のコンパニオン診断機能 (FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル)

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩、ダコチニブ水和物
EGFR エクソン20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
BRAF V600E及びV600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
ERBB2コピー数異常(HER2遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え)、パニツムマブ(遺伝子組換え)
高頻度マイクロサテライト不安定性	結腸・直腸癌	ニボルマブ(遺伝子組換え)
高頻度マイクロサテライト不安定性	固形癌	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)
腫瘍遺伝子変異量高スコア	固形癌	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ
EGFR2融合遺伝子	咽頭癌	ペミガキニブ

がんは遺伝する？



ほとんどのがんは遺伝しないが、
がんになりやすい変異が受け継がれる
(遺伝する) 場合がある

遺伝性の乳がん

- 乳がんの約1割を占める。
- 遺伝性の乳がんを発症した人では「BRCA1」、または「BRCA2」とよばれる遺伝子に変異が見つかることが多くある。
- 「BRCA1」、または「BRCA2」に変異がある人すべてががんを発症するわけではないが、変異がない人よりも、発症するリスクは高くなる。

遺伝性のがんを引き起こす原因となる遺伝子としては他にも、「家族性大腸腺腫」の原因となるAPCや、「網膜芽細胞腫」を引き起こすRBなどが知られている。遺伝性がんであるかどうかは、遺伝子検査によって判断する必要がある。

がんの遺伝子変異が遺伝性であるかを調べるには

がんの組織や細胞から取り出したDNAなどを調べる「**がん遺伝子パネル検査**」で、遺伝子の変異が見つかったとしても、それが遺伝性であるかどうか区別することができない。



遺伝性の変異かどうかを調べるには、がん組織の周りにある正常な細胞や血液細胞から取り出したDNAも一緒に検査する必要がある（遺伝性の変異であれば、正常な細胞の遺伝子にも変異が見つかる）。

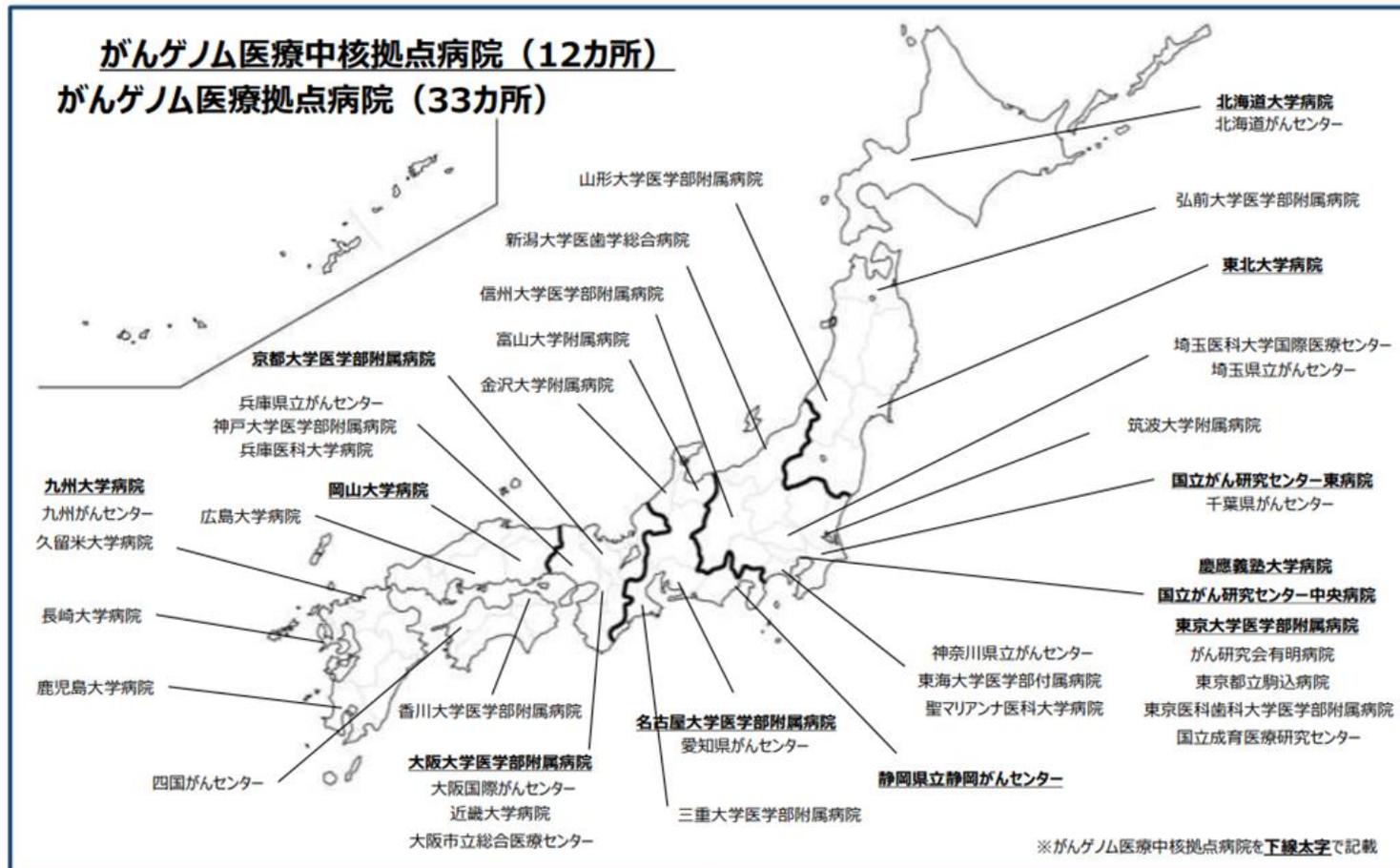
— ゲノム疾患・遺伝子診療センター

 **がんゲノム診療部門**
cancer genome examination

岐阜大学では遺伝子の疑問を相談できるカウンセリングを実施

がんゲノム医療が行われている病院

- がん遺伝子パネル検査は、「がんゲノム医療中核拠点病院」、「がんゲノム医療拠点病院」、「がんゲノム医療連携病院」などで実施可能です。



岐阜県のがんゲノム医療連携病院

岐阜大学医学部附属病院

岐阜県総合医療センター

岐阜市民病院

大垣市民病院

岐阜県立多治見病院

中部国際医療センター

岐阜大学病院ではがんゲノム外来を設けて外部の患者さんも受け付けています！

がんゲノム医療の体制づくり

- ▶がん予防やがん検診の体制を整えると同時に、がん治療に関する研究が精力的に進められている中、「がんゲノム医療」の発展はめざましく、大きな期待が集まっている。
- ▶がんゲノム医療では、がん遺伝子パネル検査によって明らかになる患者さんのゲノム情報にもとづいて、一人ひとりにふさわしいがんの治療を行う。



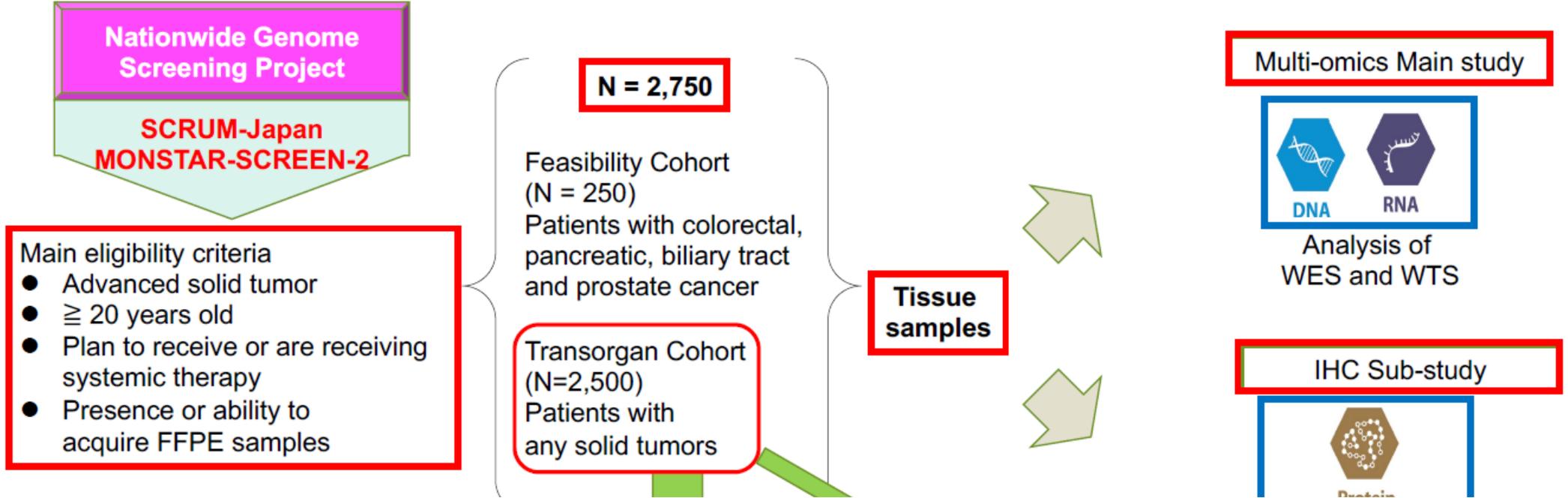
岐阜大学病院でのがん遺伝子パネル検査提出状況

出検数	NCCオンコパネル							Foundation One											Liquid			
	産婦	乳腺	消外	消内	耳鼻	皮膚	呼内	産婦	乳腺	消外	消内	耳鼻	小児	呼内	腎泌	皮膚	呼外	整形	消内	腎泌		
2019	8	2	1	2	1	1	0															15
2020	12	3	5	2	8	0	2	18	2	1	3	3	5	1				1				66
2021				6	1			18	8	8	21	10	4	1	14	1	1	1				94
2022				2				13	5	7	43	8	2		11			2	6	1		100
	20	5	6	12	10	1	2	49	15	16	67	21	11	2	25	1	1	4	6	1		275

出検数	NCCオンコパネル							Foundation One											Liquid			
	産婦	乳腺	消外	消内	耳鼻	皮膚	呼内	産婦	乳腺	消外	消内	耳鼻	小児	呼内	腎泌	皮膚	呼外	整形	消内	腎泌		
20'平均																						月5.5件
21'平均																						月7.9件
22'平均																						月15.3件
2022.01								1			10	1			1				3			16
2022.02				1						1	11				1						1	15
2022.03				1				3		1	4	3	2		2			1	1			18
2022.04								1		2	2	2			2			1				12

2022年は外部からの紹介も増えて件数が軒並み上昇

MONSTAR-SCREEN-2



- DNA
- RNA
- 蛋白
- 免疫環境

がんゲノムを多次元的に解析する最先端の研究を実施しています

Analysis of
WES and WTS

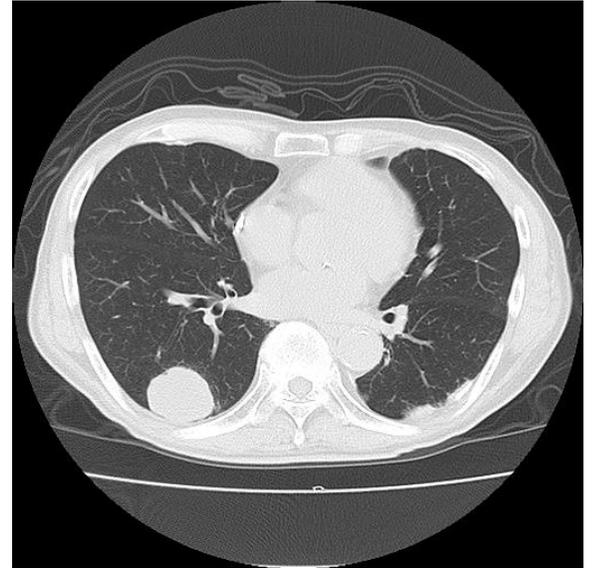
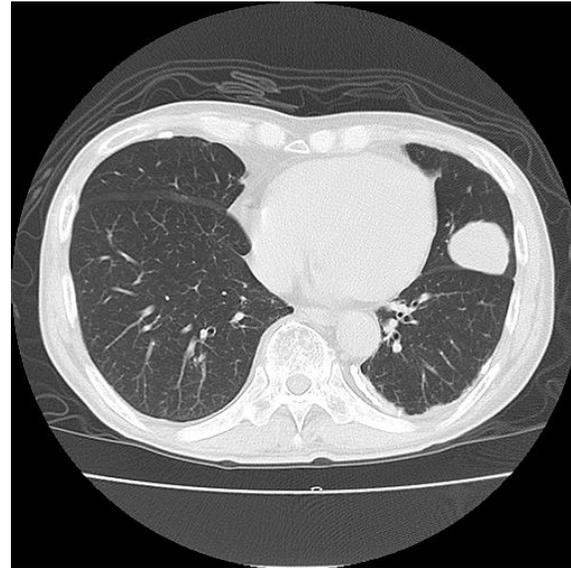
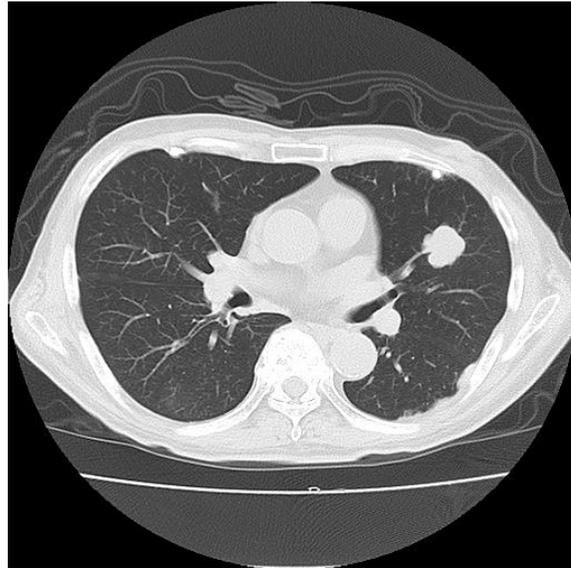
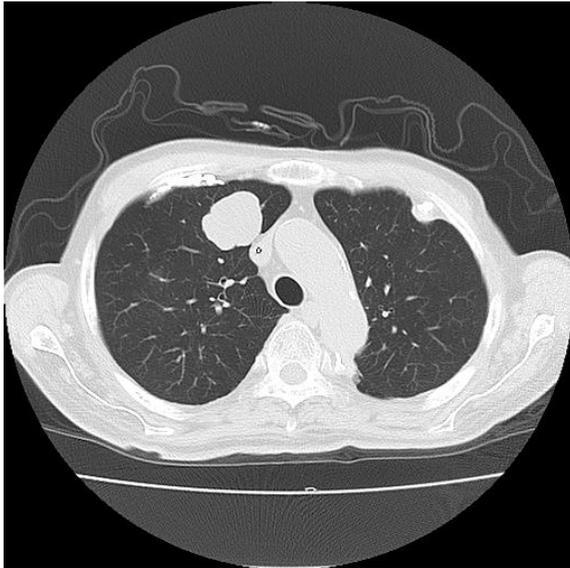
* Multiplex IHC: N = 1500 (Pre: 1500, Post: 300)

ゲノム検査が治療につながった患者さんの例

77歳 男性 胃癌肉腫術後 多発肺転移

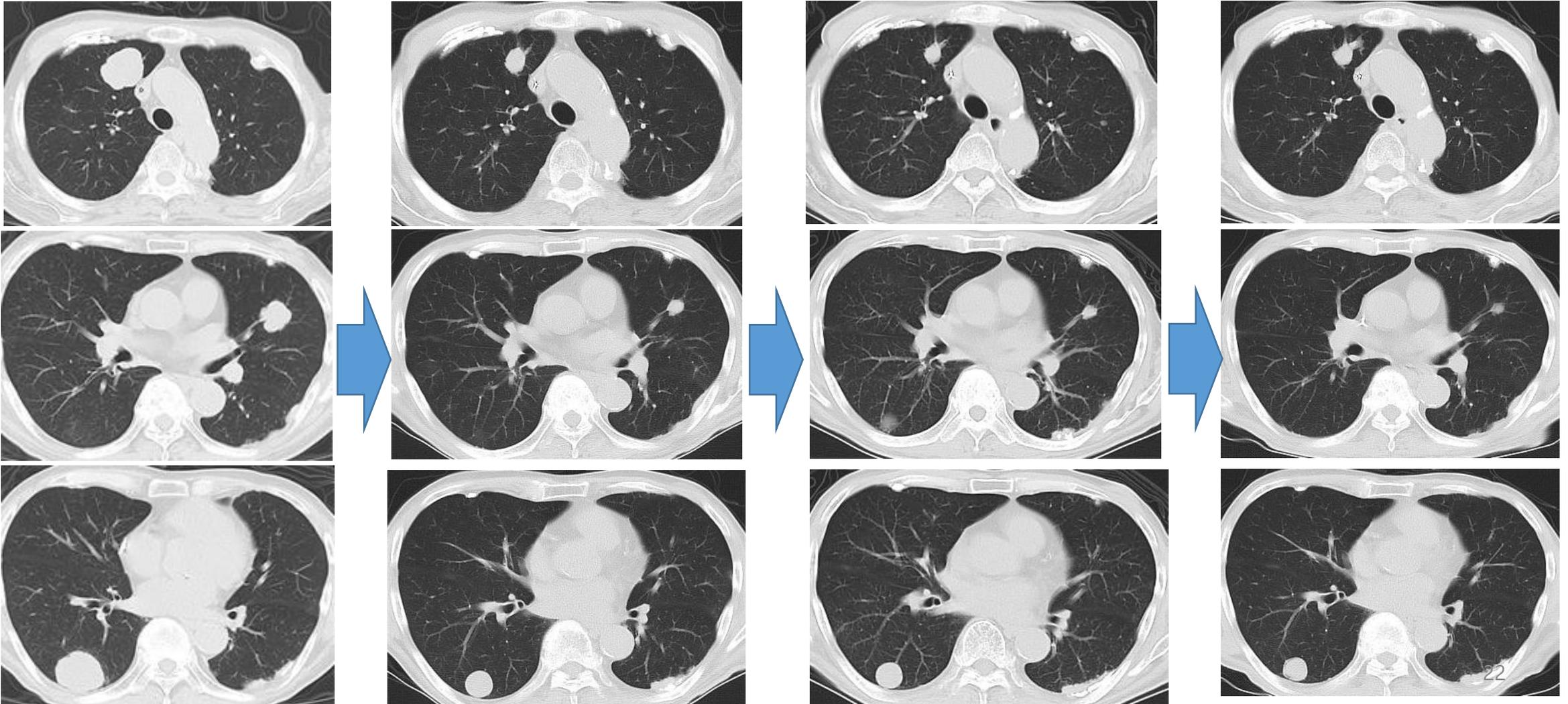
【病歴】

胃癌肉腫に対し外科手術が行われたが、術後早期に肝転移再発を認めた胃癌に対する一般的な抗がん剤治療を3種類行ったが、いずれも無効
がんゲノム検査を実施し、**FGFR2**の遺伝子異常を指摘された



FGFR遺伝子異常に対しFGFR阻害剤が良く効いて腫瘍は縮小

- ✓ 約11カ月の間、腫瘍は小さくなって制御されていた



まとめ

- がんゲノム医療ってなんだろう？
 - ① がんの遺伝子異常を網羅的に調べる
 - ② 判明した遺伝子異常を標的とした治療をピックアップ
 - ③ 保険償還された治療や、臨床試験中の治療を提案
 - ④ 患者さんに標的治療を届ける
- 時に遺伝性腫瘍の可能性があることが判明
 - 十分なカウンセリングのもとで確定診断の検査を実施するか相談
- 岐阜大学ではがんゲノム医療を推進するべく活動しています！
パネル検査の発展形であるオミクス解析研究の推進

