

C-13

ゲノム医療におけるがん診断・治療の方向性と臨床検査の役割

谷 洋一

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 病理診断・シーケンシング事業部

本年、個々の癌患者さんの遺伝子（ゲノム）情報を調べて最適な治療を選ぶ“がんゲノム医療”を実施する、ゲノム医療拠点中核施設ならびに中核施設と連携する施設が指定されました。この新しい医療体制の大きな目的は、国内どの施設においても同水準の良質な治療を受けられる治療の均てん化です。ゲノム医療は患者さんから採取したがん細胞の遺伝子を詳しく調べて、遺伝子異常に合わせ、臓器別ではなく遺伝子変異に対応した最も効果的で副作用の少ない治療法を選択するものです。これまでのがん治療は、血液検査や画像診断などの結果をもとに外科治療、抗がん剤治療、放射線治療を中心に行ってききましたが、これからはがん診断に遺伝子パネル検査が付加され、遺伝子情報を基に分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤ならびに抗がん剤が選択されるようになります。

ゲノム医療を先駆けする肺癌の診断・治療においては、肺癌のドライバー遺伝子であるEGFR遺伝子、ALK遺伝子、ROS1遺伝子、BRAF遺伝子を遺伝子検査あるいは病理検査によって検出し、陽性であれば、各々の遺伝子変異に合わせた低分子の酵素阻害剤が選択されます。一方、遺伝子変異のない患者さんにはPD-L1検査等が実施されて免疫チェックポイント阻害剤による治療が実施されています。EGFR遺伝子変異（エクソン19の欠失、エクソン21の点突然変異/L858Rなど）陽性の肺癌患者さんには、第一世代、第二世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療が開始されますが、1年前後治療すると約50%の患者さんに治療耐性遺伝子変異（T790M）が認められるようになります。耐性が疑われる場合は、再度EGFR遺伝子検査を実施してT790M変異陽性を確認し、T790M変異に有効な第三世代EGFR-TKI（タグリッソ）の治療に変更しなくてはなりません。また、EGFR変異陽性の非小細胞肺癌で、EGFR-TKI治療中に癌細胞自身が非小細胞癌から小細胞癌に転換する事によって耐性を獲得する事もあります。EGFR遺伝子のみならずALK遺伝子等のドライバー遺伝子変異がある場合は、高い治療効果のある分子標的治療の選択が必須です。しかし、治療後には耐性が生じる事があり、治療効果や耐性の有無を知るために治療中のモニタリングや耐性遺伝子の検出をする検査が必要となります。当初、遺伝子変異の検出には病理検査で扱う肺癌ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本から遺伝

子を抽出して検査を実施していましたが、FFPE組織標本でのEGFR検査が困難な場合は、血漿から検出できる事になっています。このように癌細胞から体液中に放出されたDNAを検査する方法をリキッドバイオプシーと呼びます。現在、主に血漿でのEGFR遺伝子検査が実施されていますが、今後は体液全般（尿、髄液、体腔液）が検体として利用できるようになり、患者さんにとって非侵襲性であり、術後、治療後のモニタリング、治療抵抗の発生・再発の判定のためにも非常に期待される検査です。癌細胞が腫瘍マーカーを産生している場合は、治療前後に腫瘍マーカー値は推移するため効果判定の補助手段として有効となります。また、前述の治療後、非小細胞肺癌に小細胞癌転換が生じた場合は、小細胞癌マーカーであるProGRPの測定が有効となります。

遺伝子変異のない癌患者さんには、免疫チェックポイント阻害による免疫療法が選択されます。分子標的薬治療とは異なり、免疫抑制が解除され、活性化されたTリンパ球が腫瘍に集簇し、あたかも病変が増悪したかのように腫瘍が大きくなる現象が認められる事があります。この偽増悪（Pseudoprogression）の際には、増悪なのか偽増悪なのかを判断する別のバイオマーカーが必要とされ、上述の分子標的治療の効果判定と同様に腫瘍マーカー値の推移が指標となる可能性が示唆されています。また、免疫チェックポイント阻害剤では、免疫抑制の解除に伴ってT細胞が全身の各臓器に浸潤して免疫反応を起こし、免疫反応が過剰になり全身に自己免疫疾患に類似した副作用（immune-related adverse event：irAE）が生じます。皮膚、消化器系、内分泌系、神経系など全身に炎症性の免疫反応が発現する有害事象が報告されています。そのため、irAEを早期に発見する事が重要で、複数の診療科を横断した患者マネジメント体制が必要となります。臨床検査側においても各項目別の検体検査、遺伝子検査、病理検査を実施するという認識ではなく、個々の癌患者さんの治療前の病態と治療後の効果・病態変化ならびに早期の副作用の発見をするための一貫した標準化検査として遂行する事によって、ゲノム医療が目的とする個別化医療（プレシジョン・メディシン）が推進される事になると考えられます。