

第 401 回東北医学会例会シンポジウム

日 時：令和 1 年 11 月 6 日（水） 午後 4 時 00 分～

場 所：長陵会館 記念ホール（仙台市青葉区広瀬町 3-34）

テーマ：『がんゲノム医療』

【講演 1】

『個別化がん医療の体制整備と課題』

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野 教授 石岡千加史

【講演 2】

『未来型医療創成センター，東北メディカル・メガバンク計画におけるがんゲノム医療への取り組み』

東北大学大学院情報科学研究科 教授 木下 賢吾

【講演 3】

『東北大学病院における乳癌ゲノム医療の取り組み』

東北大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学分野 准教授 多田 寛

【講演 4】

『遺伝性乳癌とがんゲノム医療』

昭和大学医学部外科学講座 乳腺外科学部門 教授 明石 定子

個別化がん医療の体制整備と課題

Personalized cancer medicine, system construction and problem

石 岡 千 加 史

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学
東北大学病院 腫瘍内科, 個別化医療センター

はじめに

わが国では 2019 年（令和元年）6 月に 2 種類のがん遺伝子パネル検査が保険適応（56,000 点）となり、令和元年は正にがんゲノム医療元年となった。一方、わが国では 1981 年以降、がんが死因の第一位であり、年々がん罹患者と死亡者は増加している。年齢調整死亡率が低下するなかで、高齢化がその要因となっている。がん対策はわが国における重要な社会的課題であり、平成 29 年度からスタートした第 3 期がん対策推進基本計画では、がんゲノム医療が初めて取り上げられた。ここでは、がんゲノム医療が日常診療に至った背景と現在、がんゲノム医療を中心に行っているがんゲノム医療中核拠点病院での実情と課題について概説する。

がん薬物療法の進歩

1960 年代以降のがん分子生物学の発展を基盤として、癌の発生や進展に関わる分子を標的とする新しい抗がん薬「がん分子標的治療薬」の開発が可能になった。1997 年以降、2019 年 2 月まで、世界で 110 種類以上のがん分子標的治療薬が開発されている。がん分子標的治療薬は、分子基盤を背景に薬剤候補が探索され臨床開発が行われる点で従来の化学療法薬（殺細胞性抗がん薬）とは異なる。また、がん分子標的治療薬と殺細胞性抗がん薬の違いの 1 つに、前者の一部はバイオマーカーによる治療前の対象患者選択が可能である点にある。BRAF 遺伝子 V600E 変異陽性悪性黒色腫に対する vemurafenib（BRAF 阻害薬）のように、がん分子標的治療薬の一部は開発段階から特定の遺伝子異常（がんのドライバー遺伝子変異）をもつ悪性腫瘍を対象を絞り、薬剤開発と対外診断薬（コンパニオン診断薬）開発が同時進行で行われる場合と、gefitinib（EGFR-TKI）のように市販後の研究により新た

にバイオマーカー（EGFR 遺伝子変異）が探索され対外診断薬が開発された例がある。いずれの場合も日常診療の一部に導入され、既に個別化がん医療が行われている。2000 年から 2010 年に FDA で承認された 18 薬剤 34 適応の申請に用いられた臨床第 III 相試験における無増悪生存期間と全生存期間のハザード比の大小は、新規治療<標準治療、がん分子標的治療薬<殺細胞性抗がん薬、バイオマーカー付きがん分子標的治療薬<がん分子標的治療薬とバイオマーカー付きがん分子標的治療薬が最も小さくなっており¹⁾、今日、規制当局は新規抗がん薬にバイオマーカー付きの開発を求めようになった。一方、がん分子標的治療薬のうち、免疫チェックポイント分子 CTLA-4、PD-1 および PD-L1 を治療標的とする免疫チェックポイント阻害薬は、腫瘍の遺伝子変異数が多い悪性黒色腫や非小細胞肺癌には治療効果が高く広く用いられている。また、頭頸部がん、腎細胞がん、胃がんなどの比較的頻度の高い固形がんに適応が拡大されている。しかし、バイオマーカーの開発は発展途上であり、腫瘍における遺伝子変異数（tumor mutation burden: TMB）、腫瘍組織での PD-L1 発現や CD8 陽性リンパ球の浸潤などをスコア化した指標など、種々の取り組みが行われている。一方、血管新生阻害薬に関しては、これまで有用なバイオマーカーが開発されていないのが現状である。今後、市販後のがん分子標的治療薬のバイオマーカーを体外診断薬として開発し、無駄な投与を行わず、薬剤の費用対効果の改善に繋げることも新薬開発と同様に重要である。

がんゲノム医療の時代

がん細胞またはがん組織のゲノム情報によりがんを診断し、個々の患者に有効な治療を行う「がんゲノム医療」の実現には、1953 年の DNA 二重らせん構造の解明、1977 年の DNA 塩基配列決定法の開発、および

1985 年の PCR 法の開発（いずれもノーベル賞受賞の対象）の研究成果をなくして語れない。また、1960 年代以降のがん分子生物学の発展と 2000 年以降のがん分子標的治療薬の開発など個別化医療に対応する治療法開発も欠かせない。しかし、2003 年のヒト全ゲノムの解読完了後、次世代 DNA シークエンサーの登場により、ゲノム情報を用いた医療がにわかに現実になった。現在、更なる技術開発により、ゲノム情報による医学・医療が発展し、がん以外の疾患においても個別化医療・個別化予防の時代の到来が目前に迫っている。とりわけ、遺伝子病の代表格であるがん分野はゲノム研究の恩恵を最も受けやすい疾患と考えられる。抗がん薬の開発の現場では、特定のがん種では遺伝子変異毎に治療薬を変えるアンブレラ型 (umbrella type) の臨床試験や臓器横断的に遺伝子変異毎に治療薬を変えるバスケット型 (basket type) の臨床試験が急速に進展している。その成果として、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形がんに対する pembrolizumab (抗 PD-1 抗体薬)、NTRK 遺伝子融合を持つ固形がんに対する entrectinib (ROS1-TRK 阻害薬) は既に特定臓器由来のがん種を超え、臓器横断的な成人および小児の固形がんに対する治療薬として日常診療に導入されている²⁾。このような背景から、最近、「頻度の高いがんも含め、がんは希少疾患の集合体」であり、より治療成績を向上させるには個別化がん医療が必要であるとの考え方が主流になりつつある。

がんゲノム医療提供体制の整備

わが国では平成 19 年 4 月のがん対策基本法の施行後、5 年（今回から 6 年）ごとに国のがん対策推進基本計画が見直され、平成 30 年度に第 3 期がん対策推進基本計画がスタートした。この中で、第 2 項目の分野別施策の中の「2. がん医療の充実」に初めて「がんゲノム医療」が記載された。2018 年 2 月、厚生労働省は全国 11 病院をがんゲノム医療中核拠点病院に指定した。そして同年 4 月から翌年 10 月にかけて全国にがんゲノム医療連携病院を 122 病院、がんゲノム医療拠点病院を 34 病院が整備された。現在、東北大学病院はがんゲノム医療中核拠点病院として、個別化医療センターを中心に東北地方を中心とする地域のがんゲノム医療の体制整備など、種々の活動に取り組んでいる。個別化医療センターは、がんのクリニカルシーケンスを実施する部門と疾患バイオバンク部門から構成される。後者はここでは詳述しないが、質が高く

標準化された手順での患者検体の保存は、次世代あるいは未来型医療の開発には欠かせない。クリニカルシーケンス部門は、この 2~3 年間で地域のがん患者に対してがん遺伝子パネル検査（1 つの検査で 100 種類以上のがん関連遺伝子の異常を調べることができる検査）が日常診療または自由診療で円滑に実施できるような体制を整備してきた。具体的には、個別化医療センター運営委員会の設置、がん治療にたずさわる診療科との連携構築、研究へ 2 次利用を可能とする研究計画書の作成と倫理委員会の承認取得、患者のインフォームド・コンセントに関わる書類、診療支援システム上の機能整備、がんゲノム医療外来の診療ブース設置、自由診療のための内規整備、エキスパートパネル（東北大学病院ではがんゲノム診断カンファレンスと言う）による多職種・多施設 Web 会議の整備、国のがんゲノム情報管理センター (C-CAT) とのシステム連携、日立製作所との共同研究部門腫瘍分子システム治療共同研究部門の設置とエキスパートパネル支援システムの開発（がん遺伝子パネル検査報告書とファイル共有システムから構成）、遺伝性腫瘍の生殖細胞系列変異に関する 2 次的所見への対応（以上、図 1 参照）、患者申出療養への対応、地域の医療従事者向け研修会の開催、市民啓発活動として市民公開講座の開催など、多様な枠組み構築と社会的な活動を行ってきた。現在、東北大学病院にとどまらず紹介により地域の病院のがん患者を対象に、2 種類のがん遺伝子パネル検査を保険医療の枠組みで、3 種類のがん遺伝子パネル検査を自由診療の枠組みで円滑に実施できるような体制が整備されている。また、東北 6 県と新潟県のがんゲノム医療連携病院でがん遺伝子パネル検査が行われた患者のゲノム診断会議を週 1 回定期開催のエキスパートパネルで実施している。

今後の課題

わが国のがんゲノム医療は保険診療の枠組みの中で他領域の疾患に先駆けてスタートした。現在、がんゲノム医療中核拠点病院を中心に全国で地域毎に診療体制が整備されつつあるが、対象となる患者数が多くエキスパートパネルの人的および時間的な負担が大きく、検査実施から患者への結果説明と治療提案までの時間を短縮し、より効率的に行える仕組みを構築する必要がある。この中で、遺伝子パネル検査の結果報告書やエキスパートパネルでの治療提案の自動化なども解決すべき研究課題である。また、検査を受けた患者に新たに治療を提案し実際に治療に結びつけること

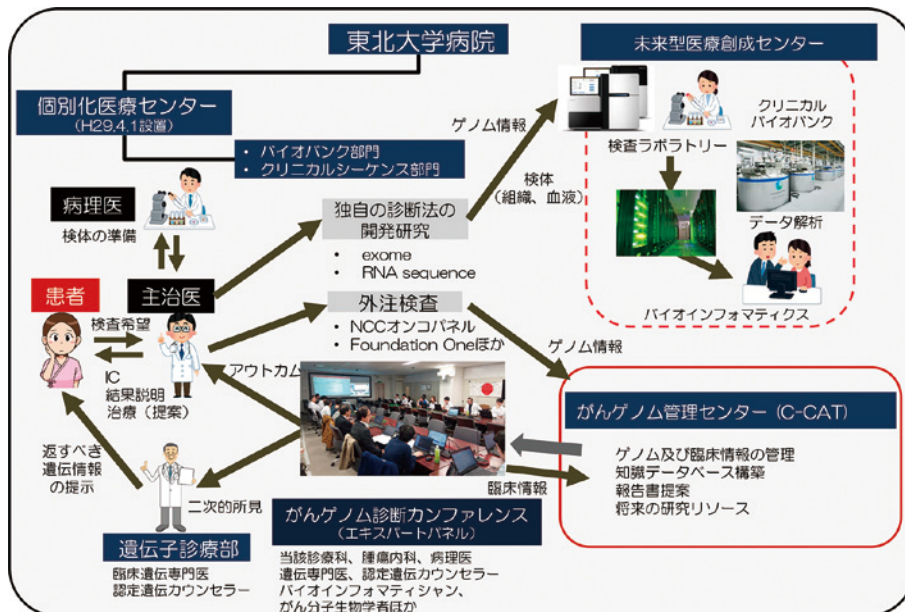


図 1. 東北大学病院におけるがんゲノム医療提供体制

個別化医療センターを中心に、診療科、病理部、遺伝子診療部が協力して実施。保険診療で行う NCC オンコパネルと Foundation One は外注検査であり、国のがんゲノム情報管理センター (C-CAT) はがんゲノム医療中核拠点病院からの臨床基本情報と検査が医者からのゲノム解析情報をもとに解析結果を報告書として作成する。その C-CAT 報告書やがんゲノム医療中核拠点病院の独自の報告書 (東北大学病院の場合は日立製作所との共同研究部門が開発したエキスパートパネル支援システムを利用) をもとに開催されるエキスパートパネルでの討議を経て、患者や主治医向けの最終報告書を作成する。この過程で、遺伝性腫瘍に関する生殖細胞系列変異が見つかった場合は、遺伝子診療部が対応する。なお、病院の疾患バイオバンク部門に集められた検体は未来型医療創成センターのバイオバンク部門に蓄積され研究目的の解析が行われている。

が出来る割合は低く、現在、高々 10% 程度に留まる。このため、何よりもまず新薬開発とその治験や先進医療などの評価医療をより活性化させる必要がある。さらに患者申出療養などの保険外併用療法の枠組みを拡大して、より多くのがん患者に有効な治療薬をいち早く届ける枠組みの構築が求められる。今後、医療現場ではがんゲノム医療の (1) 先進医療機関への機能の集約化、(2) 医療費の面で持続可能な体制の整備と (3) 地域医療への普及による均てん化が求められるであろう。将来、単にがんに関連する特定遺伝子のゲノム解析に留まらず、エキソーム (全遺伝子のエクソン解析)、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームやメタボローム等のマルチ・オミクス解析により、より精度の高い個別化がん医療を実現することが期待され

る。産学官の連携を一層強化することによりこれらの課題を克服し、世界をリードする未来型医療を日本で実現することが期待される。

文 献

- 1) Amir, E., Seruga, B., Martinez-Lopez, J., et al. (2011) Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. *J. Clin. Oncol.*, **29** (18), 2543-2549. doi: 10.1200/JCO.2011.35.2393. Epub 2011 May 23.
- 2) 日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会 (編集), 日本小児血液・がん学会 (協力) 「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」. 発行日 2019/10/28, ISBN 978-4-307-10198-1.

未来型医療創成センター・東北メディカル・メガバンク計画に おけるがんゲノム医療への取り組み

An Approach Toward Cancer Genomic Medicine in INGEM and ToMMo

元池 育子¹⁾, 木下 賢吾²⁾³⁾⁴⁾

¹⁾東北メディカル・メガバンク機構 准教授

²⁾未来型医療創成センター 副センター長

³⁾東北メディカル・メガバンク機構 副機構長

⁴⁾情報科学研究科 教授

未来型医療創成センター (INGEM) は、東北大学が指定国立大学に指定された際の一つの柱として、未来型医療を実現するために 2017 年 9 月に設立された (図 1)、東北メディカル・メガバンク機構や東北大学病院・医学系研究科など総計 8 部局にまたがる取り組みである。その中核となる東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) では、15 万人規模の一般住民のゲノムコホートを構築することで、環境要因と遺伝要因とを総合的に捕らえた個別化医療を実現すべく研究を展開してきた。ここに病院を中心としたクリニカルバイオバンクを加えることで、戦略的に未来型医療を実現する取り組みを行っているのが INGEM である。ここでは、ToMMo で構築しているゲノムコホートと、付随するゲノム解析の状況を概観しながら、INGEM によるがんゲノム医療を核とした未来型医療への挑戦について簡単に述べる。

ToMMo は東日本大震災直後に始まったゲノムコホートを中心的な事業とする組織で、岩手医科大学と協力しながら 15 万人規模の参加者の協力を得ている¹⁾。このコホートは、8 万人の地域住民コホート (宮城 5 万人、岩手 3 万人) と 7 万人の三世代コホートから形成される。地域住民コホートは、地域の成人住民の方々の協力を得て構築されている。三世代コホートは、産院などで妊婦さんを中心に協力を頂き、子ども世代、親世代、祖父母世代にまで参加を呼びかけた家系情報付きのコホートとなっている。この三世代コホートは、胎児期から始まる大規模なゲノムコホートとしては世界でも最大規模のものであり、仮に 30 年の追跡を行う事ができると、出生から学童期を経て成人までと、親世代から祖父母世代に至る期間と、祖父母世代が亡くなるまでのライフステージに応じた健康情報の収集

と蓄積が可能となり、健康状態に及ぼす環境要因の解析を飛躍的に高めることができると期待されている。

これらコホートは前向きコホートなので、特定の疾患をターゲットとはしていないが、規模から有効な解析が期待される疾患として、心血管障害、糖尿病、精神神経疾患 (PTSD, うつ病)、認知症、呼吸器疾患などが上げられる。また、出生から追跡を行っているため、妊娠高血圧症や低出生体重、小児の疾患としてアレルギー疾患、自閉症スペクトラムなども優先的な解析対象の疾患になると考えられている。一部を除き協力者から 34 ml の採血をさせて頂き一般的な生化学検査だけでなく、後で述べるようにゲノム・オミックスの解析を実施している。また、詳細な調査票による生活習慣の把握も行いながら、一部の参加者 (2 万人程度) は地域支援センターにおける詳細検査も実施することで、さらに細かい検査データの収集を行っている。その中でも特に、約 1 万 2 千人の協力者の方からは MRI 検査による脳画像データも収集することが出来ている。これら参加者の方に対して、7 割程度は対面による詳細二次調査で追跡調査も行い、残りは調査票 (Web 含む) による追跡調査や医療情報の活用、公的データ・発症登録などを活用した追跡調査を実施することによりほぼ全ての参加者の追跡調査を実施している。

このように、ToMMo では一般住民を対象としたコホートを構築し追跡を続けているが、複合バイオバンクを目指して自ら解析も実施している^{2,3)}。様々な解析を行っているが中心となるのが、遺伝要因の解明のためのゲノム解析と日々変化する健康状態の把握のための血漿メタボローム解析である。ゲノム解析に関しては、順次規模を拡大してきたが、2019 年 11 月の時

指定国立大学での目標

【研究力】

大規模一般住民バイオバンク (TMM) と病院患者クリニカルバイオバンク (INGEM) の両輪による世界最先端の個別化医療・個別化予防研究基盤を構築

【社会連携】

ゲノム医療を理解し情報解析も行える人材を育成
一般住民に対し遺伝情報を医療の枠組みの中で回付する体制を構築

【産業連携】

製薬企業との連携による層別化創薬
IT 企業との連携による医療情報の活用

当初はがん患者のための
個別化医療に取り組む予定

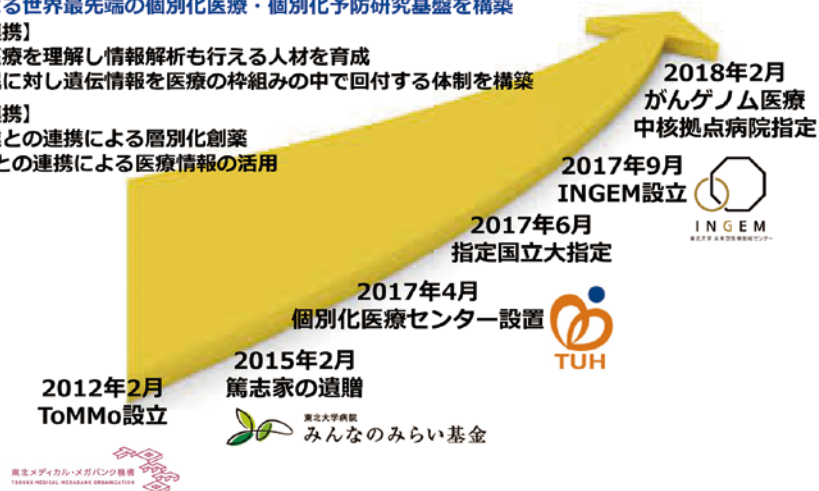


図 1. INGEM: 未来型医療創成センター設立の経緯

点では、約 5 千人の全ゲノム解析を終了しており、2020 年 3 月末には 8 千人規模に拡大している (図 2)。また、全ゲノム解析から作成した、日本人全ゲノムリファレンスパネルをもとに、日本人集団での代表的な変異と連鎖不平衡構造を明らかにすることで、日本人の遺伝子型推定 (インピュテーション) に最適化した SNP アレイ (ジャポニカアレイ) の開発も行った。全ゲノム解析は安価になったとは言え、15 万人全ての解析を実施するには多額の資金が必要となるため、ToMMo では、一定数の全ゲノム解析と 15 万人のアレイ解析を目指して解析を進めてきたが、2020 年度中には 8 千人の全ゲノム解析と 15 万人のアレイ解析を完了する見込みである。なお、ジャポニカアレイは複数の解析受託サービスの会社での解析も可能となっており、安価に日本人の遺伝要因の解析を行う上で強力な武器となっている。血漿メタボローム解析では、血中の代謝物である低分子 (メタボライト) を核磁気共鳴 (NMR) 法や質量分析装置を使って幅広く解析している。既に 2 万人を超える参加者の方の解析を終了しており、年齢や性別で変化する代謝物や遺伝子と強く相関する代謝物を次々と明らかにしている。これらゲノム・オミックスの解析結果は、個人を特定しない範囲で統計処理を行い、日本人多層オミックス参照パネル (jMorp, <https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp>) として使いやすい Web データベースとして公開しているので、是非利用して欲しい⁴⁾。

このように ToMMo では、一般住民の参加者の方々を対象としたコホート調査を行っている。コホート調査では長期間追跡を行い、その結果病気を発症した参加者の方を解析することで発症のメカニズムを明らかにすることができる。しかし、がんゲノム医療が保険収載されるなど、個人の体質 (ゲノム) に基づいた個別化医療は加速している。そこで、東北大学病院と連携し、病気を発症された方の解析を行い、ToMMo を一般住民コントロールととらえた解析を実施することで、より早い段階で個別化医療を実現すべく INGEM が設立された。INGEM では、病院で協力頂いた方の手術検体や血液検体を収集保管するクリニカルバイオバンクを核として、最先端のゲノム・オミックス解析を実施し、AI なども駆使した情報解析を実現するために、薬学研究科、加齢医学研究所や情報科学研究科などの協力も得て体制を構築している (図 3)。既に 100 検体を超えるがんサンプルのエクソーム解析をはじめとして、血漿メタボローム解析を実施している。この結果、例えば、抗がん剤治療の前後で組織に見られる変異の多様性が変化する例があることや、ToMMo の一般住民で得られたデータと比較することで、複数の化合物でがん患者と一般住民との間に大きな差を見いだすこともできており、今後は、疾患の早期発見につながるバイオマーカーを探し当てたいと考えている。

以上、INGEM はまだ立ち上がったばかりの組織で

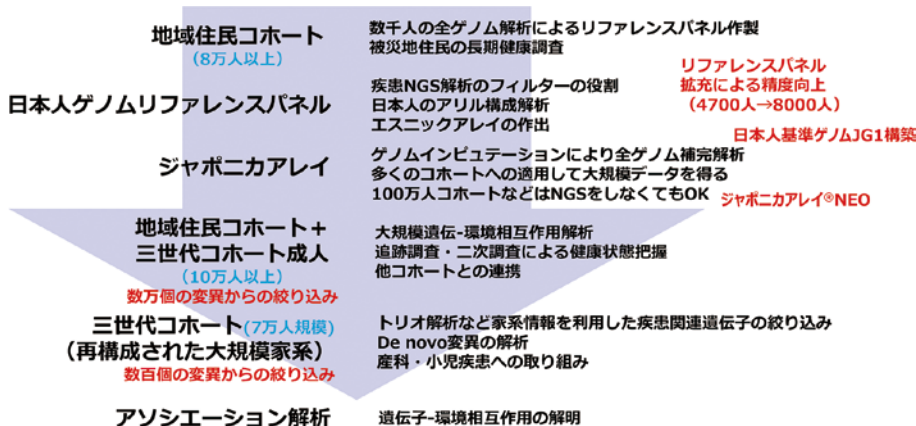
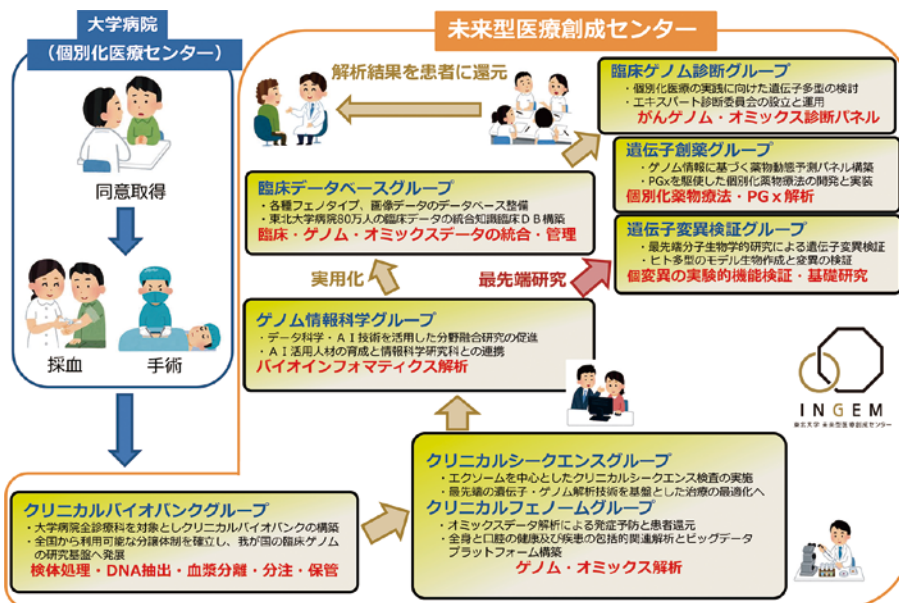


図 2. ToMMo でのゲノムオミックス解析概要



イラスト素材：いらすとや

図 3. INGEN のグループ構成

あり、がんゲノム医療の周辺の解析研究から開始し、将来的には多因子疾患をはじめとする多くの方が罹患する疾患も対象として、個人毎の体質（ゲノム）の違いも考慮した、個別化医療を核とした未来型医療を実現していきたいと考えている。そのためには、従来の組織毎の疾患の考え方からメカニズムに基づいた疾患へと考え方を発展させながら、震災を契機に始まった一般住民コホートでの成果を活用し、コホートに参加頂いた地域だけでなく、日本全体のゲノム医療の基盤となる最先端研究を推進していきたい。

文 献

- 1) Kuriyama, S., Yaegashi, N., Nagami, F., et al. (2016) The Tohoku Medical Megabank Project : Design and Mission. *J. Epidemiol.*, **26** (9), 493-511. doi: 10.2188/jeaJE20150268.
- 2) Minegishi, N., Nishijima, I., Nobukuni, T., et al. (2019) Biobank Establishment and Sample Management in the Tohoku Medical Megabank Project. *J. Exp. Med.*, **248** (1), 45-55. doi: 10.1620/tjem.248.45.
- 3) Yasuda, J., Kinoshita, K., Katsuoka, F., et al. (2019)

Genome analyses for the Tohoku Medical Megabank Project towards establishment of personalized healthcare. *J. Biochem.*, **165**(2), 139-158. doi: 10.1093/jb/mvy096.

4) Tadaka, S., Saigusa, D., Motoike, I.N., et al. (2018) jMorp: Japanese Multi Omics Reference Panel. *Nucl. Acids Res.*, **46**(D1), D551-D557. doi: 10.1093/nar/gkx978.

東北大学病院における乳癌ゲノム医療の取り組み

Precision Medicine for Metastatic/Advanced Breast Cancer

多田 寛, 石田 孝宣

東北大学 乳腺・内分泌外科

近年、患者個々の癌組織のゲノム情報に基づいて治療法を選択する「精密がん医療 (precision cancer medicine)」が推し進められている。特に次世代シーケンサーの登場により、数十～数百個の遺伝子の変異を同時に迅速に検査できる遺伝子パネル検査により乳癌治療は大きく変わろうとしている。2019年6月よりがん遺伝子パネル検査を用いたがんゲノム医療を公的な保険医療のもとで実施することが開始され、OncoGuide™ NCC オンコパネル システム (以下 NCC オンコパネル, シスメックス) と FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル (以下 F1CDx, 中外製薬) の2つが承認された。2つのパネル検査の違いは、遺伝子数 (F1CDx が 324 遺伝子, NCC オンコパネルが 114 遺伝子)、対象検体 (F1CDx は腫瘍検体, NCC オンコパネルは腫瘍検体+正常末梢血)、生殖細胞系列遺伝子変異の検出 (NCC オンコパネルは有り)、マイクロサテライト不安定性の評価 (F1CDx は有り) などである。現在、年間の転移・再発乳癌患者数は約 5 万名、うち新規に転移・再発と診断された患者数は約 1 万名程度で、遺伝子パネル検査を施行する可能性のある転移・再発乳癌患者数は非常に多いのではないかと考えられている。2020年1月現在、がん遺伝子パネル検査の適応は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者 (終了が見込まれる者を含む) であって、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者、とされている。標準治療の定義については乳癌診療ガイドラインに準ずるが、サブタイプ別に明確に定義がされていないのが現状であると言える。個々の患者の病状に応じて、適切な時期に施行する形になるであろう。

がん遺伝子パネル検査による標的治療の結果についても海外で多く報告されている。Zehir らが 341 遺伝子 (現在は 410 遺伝子) のがん遺伝子パネル検査 MSK-IMPACT を行った 10,336 例の進行癌の遺伝子変

異の頻度とその後治療について検討した¹⁾。全癌腫において 37% で臨床的に意義のある遺伝子変異が認められ、11% が遺伝子変異にマッチした臨床試験に参加していた。この報告の中で、乳癌は 1,237 例検討され、各遺伝子変異の詳細な情報を提供する公共データベースである OncoKB のレベル 1～3B までの治療に結びつく可能性のある actionable な遺伝子変異は 61% に認められている。

乳癌における遺伝子パネル検査の結果も近年数多く報告されてきており、カナダの Princess Margaret Cancer Centre の Pezo らは、3つのがん遺伝子パネル検査 (TSACP: TruSeq amplicon Cancer panel (48 遺伝子), ASCP: Ion AmpliSeq Cancer Panel (50 遺伝子), MALDI-TOF: multiplex genotyping panel on a matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (23 遺伝子中 279 変異を検出)) を用いて 2011年1月から 2015年11月までの遺伝子解析が可能であった転移再発乳癌 440 症例における遺伝子変異頻度とその後治療成績について報告した²⁾。1つ以上の体細胞変異が 203 例 (46%) に認められ、PIK3CA が 28% と最多で、TP53 が 13% であった。その中で 49 例 (24%) が臨床試験に参加し、うち 31 例 (15%) は遺伝子変異に基づく臨床試験に参加した。しかし 133 例 (66%) は PS 不良や臨床試験参加前に死亡などの理由で臨床試験に参加できなかった。遺伝子変異に対応した標的治療が行われた群と行われなかった群では治療奏効期間中央値は 3.6 ヶ月 vs 3.8 ヶ月 ($p=0.89$) と有意差を認めなかったが、臨床試験や標的治療が行われた症例が少なく、より多くの遺伝子の解析により臨床試験や治療へのアクセスが向上する可能性があるとしている。また、この報告での臨床試験で行われた標的治療のほとんどが PI3K 阻害剤であった。PI3K α 阻害剤の Alpelisib においては、2019年6月に第 III 相試験 (SOLAR-1) の結果が報告され、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌の PIK3CA 変異陽性コホートにおいて、Alpelisib+フルベストラント併用群はプラセボ+フル

ベストラング群と比較して有意に無増悪生存期間を延長したが (11.0 ヶ月 vs 5.7 ヶ月, 増悪又は死亡ハザード比 0.65, 95% 信頼区間 0.50-0.85, $P < 0.001$)³⁾, Alpelisib は高血糖や皮疹, 下痢などの有害事象で 25% が治療中止となっており, 適切な有害事象マネジメントが必須となっていて, 特に日本人での有害事象の発現が多かったため, 現在日本からの Alpelisib の治験参加は中止となっているのが現状である。さらに上記のカナダの報告において, HER2 陰性において HER2 遺伝子変異が 2 例認められ, HER2 チロシンキナーゼ阻害剤が施行されていた。Bose らによると, 乳癌の 1.7% に HER2 活性化遺伝子変異が認められ, その多くは HER2 陰性であり (80%), 12% が HER2 陽性, 8% が HER2 equivocal であった⁴⁾。これらの変異の全てはネラチニブ感受性があり, ラパチニブには感受性が低いか抵抗性であった。

ドライバ遺伝子を考慮した当院での再発乳癌の現在のストラテジーとしては, 1) トリプルネガティブ乳癌に対しては再発早期で PD-L1 免疫染色, BRCA1/2 遺伝子変異検査, MSI 検査を行い, アテゾリズマブ, オラパリブ, ペンプロリズマブの適応の可否を検査, すでにアンスラサイクリン系薬剤, タキサン系薬剤が使用されていればがん遺伝子パネル検査を考慮, 2) ホルモン受容体陽性乳癌に対しては, CDK4/6 阻害剤及び化学療法が使用されていればその後のがん遺伝子パネル検査を考慮, 3) HER2 陽性乳癌に対しては, ベルツマブ, T-DM1 既治療であれば, がん遺伝子パネル検査を考慮することになっている。可能であれば再発巣の再生検ないしは liquid biopsy によるがん遺伝子パネル検査も検討している。

日本では保険収載下でのがん遺伝子パネル検査が始まったばかりであり, 遺伝子変異頻度や標的治療へのアクセシビリティ, 治療方針にどのように影響したか, 標的治療を行った場合の全生存期間への影響などについて, がんゲノム情報管理センター (C-CAT) 等を通して早急に解析し, 臨床に還元していく必要がある。今後のプレジジョンメディスンとして Liquid biopsy や全ゲノムシーケンス, RNA シークエンス等もそう遠くなく実臨床で使用されるようになり, ゲノムガイドの臨床試験も多く行われてくると予測される。当院でもがんゲノム中核拠点病院として, 乳癌診療に関わるスタッフ全員ががんゲノム医療に精通し, エキスパートパネルとも協力しながら, 常に知識をアップデートして診療に当たっていく必要がある。

文 献

- 1) Zehir, A., Benayed, R., Shah, R.H., et al. (2017) Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat. Med.*, **23**(6), 703-713.
- 2) Pezo, R.C., Chen, T.W., Berman, H.K., et al. (2018) Impact of multi-gene mutational profiling on clinical trial outcomes in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, **168**(1), 159-168.
- 3) Andre, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., et al. (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **380**(20), 1929-1940.
- 4) Bose, R., Kavuri, S. and Searleman, A. (2013) Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.*, **3**, 224-237.

遺伝性乳癌とがんゲノム医療

Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in the Genome Medicine Era

明 石 定 子

昭和大学医学部 外科学講座 乳腺外科学部門

乳癌は日本においても増加している疾患であり、2000 年以降女性で最も罹患数の多い癌腫となった。尚且つ好発年齢が 40 歳台後半と 60 歳台と他の癌に比較し若年発症であり、子育て中あるいは社会で活躍中の女性に多く、社会的影響も大きい。発症要因として生活習慣の欧米化の関与が指摘されているが、遺伝的な要因で発症することも知られている。

1. 遺伝性乳癌の頻度

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC) は *BRCA1/2* 病的遺伝子変異のために発症する乳癌・卵巣癌で、遺伝性乳癌の中では最も頻度が高い。その他 *PALB2*, *TP53*, *PTEN* などの遺伝子変異も乳癌発症に関連していることがわかり、パネルでの検査も普及してきている。2018 年に発表された日本人乳癌患者 7,000 人での検討では、全体の 5.7% で乳癌に関連する 11 遺伝子いずれかの病的変異があることが判明した。対象は家族歴や既往歴から特別に遺伝性乳癌を疑う症例だけでなく全コホートである。この中で最も頻度の高かったのは *BRCA2* 遺伝子の病的変異で 2.71%、次いで *BRCA1* 遺伝子で 1.45% と、両者で変異の 3 分の 2 を占めていた。がんゲノム医療が保険収載された今日、偶発的にこれらの遺伝子変異が見つかる可能性が 6% 程度はあるということである。一方で、濃厚な乳癌卵巣癌家族歴、あるいは多数の原発乳癌の既往などから遺伝性乳癌の可能性を疑って遺伝学的検査を実施した場合の *BRCA1/2* 変異陽性率は約 2 割程度となる。

2. BRCA 遺伝子変異を有する乳癌の特徴

BRCA 遺伝子変異を有する乳癌の特徴としては、平均発症年齢が *BRCA1* で 40.8 歳、*BRCA2* で 41.9 歳と乳癌学会登録データの 57.4 歳と比較し若年発症であ

ること、*BRCA1* では triple negative が約 8 割と一般の分布と異なること、両側発症あるいは多発などがある。

3. BRCA 遺伝子変異を有する乳癌の マネージメント

BRCA1/2 陽性乳癌の場合、術式の選択はどうしたらよいか。乳房温存術後の同側乳房内乳癌の発症率を日本 HBOC コンソーシアムのデータから解析すると、検査を受けて確実に *BRCA1/2* 陰性と判明している患者の場合、年率 0.25% の発症であるのに対し、陽性者の場合には 1.0% と 4 倍に高い。短い観察期間では両者で差がないという報告もあるが、10 年以上の長期観察ではセカンドプライマリーの発症もあり、乳房内再発の確率のリスクは高くなる。よって全摘を勧めることが多い。実際に同じく HBOC コンソーシアムの登録データでは、術前に陽性と知った患者の 9 割は全摘を選択していた。

対側の乳房での乳癌発症リスクは、コンソーシアムのデータから *BRCA1/2* 陰性者では年率 0.14% であるのに対し、陽性者は 1.7% と 10 倍以上の発症率である。よって対側乳房のリスク低減乳房切除術 (CRRM) という選択肢が考慮される。CRRM により乳癌発症リスクだけでなく、乳癌死を低減させるという報告もでており、2018 年版日本乳癌学会乳癌ガイドライン上も CRRM は推奨されているが、乳がん学会認定施設に対し CRRM の実施状況のアンケートを行った結果では IRB 承認済みは 13%、実際に実施したところのある市施設は 6% にとどまった (図 1)。2017 年までに日本において実施されたリスク低減手術 90 例中 8 例 (8.9%) で、術前に実施した詳細な画像検査で指摘されていなかった潜在性乳癌が病理学的に発見され、リスク低減手術の有用性を示す一つのデータとなっている。しかし、明らかな癌のない臓器を切除するということは、患者本人にとっても難しい選択でもあり、も

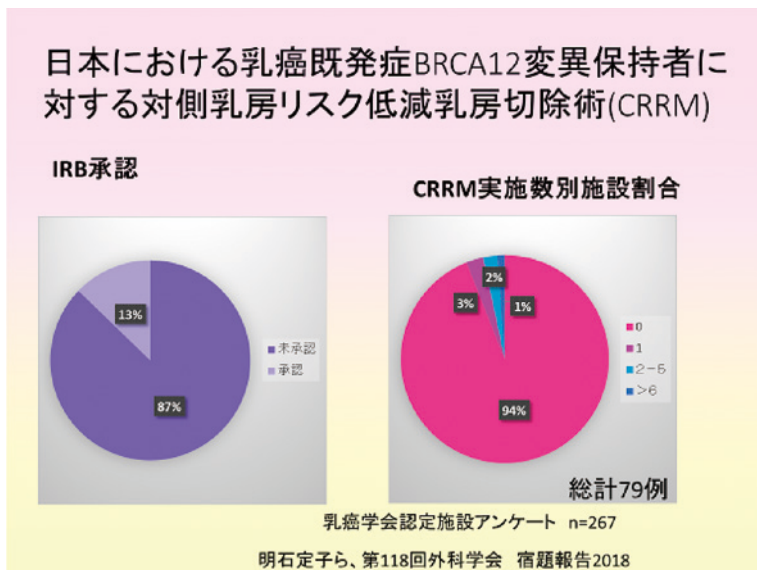


図 1.

う一つの選択肢として intensive surveillance を行うという方策がある。乳房造影 MRI は感度が最も高く、ハイリスク女性では MRI 検診による死亡率の減少の報告もあり、BRCA1/2 陽性者では 25 歳以上からの実施が推奨されている。化学予防の有効性は海外では報告があるが、日本人におけるデータはなく、わが国では実施されていない現状である。

4. BRCA1/2 変異保持者のマネージメント

乳癌未発症の BRCA1/2 変異保持者に対しての両側リスク低減乳房切除術は、乳癌発症率は顕著に低下させるが、生存率の改善効果は傾向はあるが、有意ではない。不安軽減効果などもあり、1つの選択肢となりうる。それ以外には既発症者の対側マネージメントと同様、MRI を併用した surveillance が推奨される。

5. BRCA 遺伝子変更有する乳癌における薬剤選択

BRCA1/2 遺伝子の産物は DNA 損傷修復機構の中で

も 2 本鎖切断の相同修復に関わっていることが知られている。一本鎖切断の修復には PARP 活性がかかわっており、これを阻害すると相同修復不全状態にある HBOC 患者では、いずれの方法でも DNA 損傷の修復が行われず細胞死が誘導される。これを利用したのが PARP 阻害薬である。2019 年に日本でも保険収載され、同時にコンパニオン診断として HER2 陰性転移再発乳癌を対象に BRCA1/2 遺伝学的検査も保険適応となった。つまり、遺伝性乳癌を強く示唆する所見がなくても、広くコンパニオン診断として検査を行った結果、ゲノム医療と同様に偶発的に HBOC と判明することが起こりうるようになった。本人にとっては治療選択肢が増えるという福音となるが、家族に対しても HBOC の可能性が 50% の可能性で出てくるため、陽性であった場合には遺伝外来での対応が必要となる。

乳癌は前述の如く非常に頻度の高い疾患であるため、全てを遺伝専門医にゆだねることは現実的でなく、まずは乳腺外科医が対応を行う必要がある。乳腺専門医にも HBOC に対する知識を持つことが求められる時代となった。