

がんゲノム通信

▶ topic…肺がんのゲノム医療 ▶ がん診療部門紹介…病理部

topic

肺がんのゲノム医療

がん発生の原因となる遺伝子が判明 ゲノム検査に基づき適切な抗がん剤を選択

現在、がんに関わる遺伝子を検査して治療に結びつける「がんゲノム医療」が最も進んでいるのは肺がんの治療です。がん発生の直接的な原因となるような遺伝子が複数見つかっており、抗がん剤の選択に生かされています。また、当センターは、国立がん研究センター東病院が中心となって進めている産学連携プロジェクト「LC-SCRUM-Asia」にも参画し、肺がんのゲノム医療を積極的に推進しています。

肺がんは転移しやすいので 多くの患者さんに化学療法が有効

肺がんの治療法は、組織のタイプやステージ(病期)ごとの標準治療があり、担当医は患者さんと相談しながら、患者さんの状況・状態に適した治療法を決めていきます。化学療法は、進行期のみで使用されるのではなく、手術後に行う補助化学療法、放射線と併用する化学放射線治療でも使用され、有効性が証明されています。

これまで、化学療法は、細胞が増殖するメカニズムそのものを邪魔する薬(細胞傷害性抗がん剤)を多く使ってきました。細胞傷害性抗がん剤は、がん細胞だけでなく、正常な細胞にも作用するため、吐き気や脱毛などの副作用が避けられません。中には副作用がつかなくて治療を断念する患者さんもいました。

しかし、2004年のある発見で、肺がんの化学療法は大きく様変わりしました。肺がんの直接的な原因となる遺伝子変化、いわゆるドライバー遺伝子変化の発見です。それ以降、進行・再発肺がんの予後は飛躍的に延長し、さらに、QOL(生活の質)を維持しながら治療を受ける時代となっています。

日本人の非小細胞肺がん患者の半数が EGFR遺伝子に変化あり

肺がんは組織型によって、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに分類されます。このうち、発生頻度が高いのが非小細胞肺がんです。

この非小細胞肺がんのドライバー遺伝子発見の先駆けとなったのがEGFR(上皮成長因子受容体)遺伝子の変化です。特に肺腺がんの日本人の患者さんの約50%の人が、このEGFR遺伝子変化があるといわれています。がんゲノム検査の結果、EGFR遺伝子変化陽性の患者さんには、EGFR遺伝子を標的(ターゲット)にした「分子標的薬」を用いる治療法が実用化され、広く行われています。分子標的薬としては、オシメルチニブ(商品名タグリッソ)、ゲフィチニブ(同、イレッサ)、エルロチニブ(同、タルセバ)などがありますが、いずれも飲み薬なので服用しやすく、副作用も細胞傷害性抗がん剤に比べれば少ないといえます。

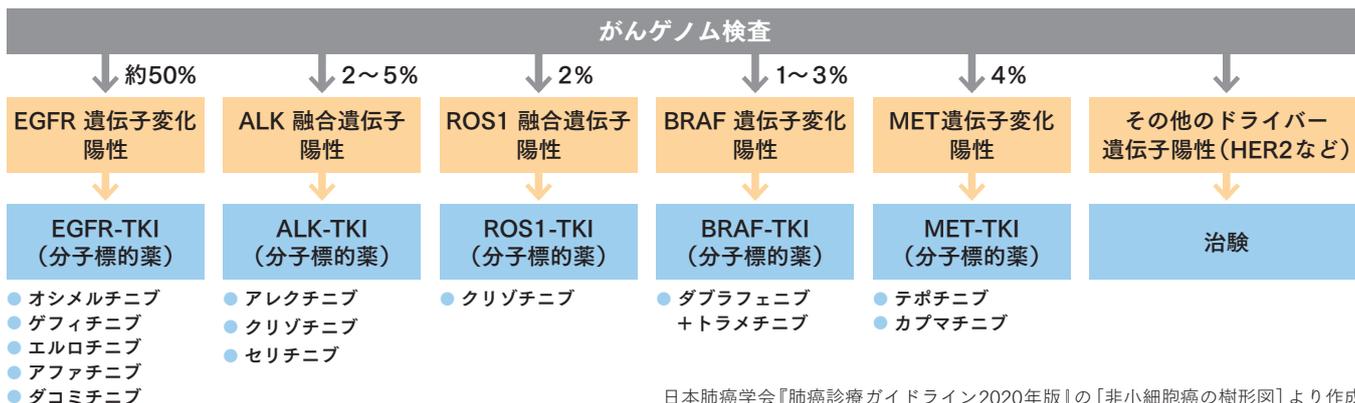
続いて2007年に発見されたのが、ALK遺伝子の変化でした。次ページの図1に示すように、たくさんの遺伝子変化が見つかり、それに応じた治療薬も保険で使用可能となっています。

がんの発生・進展において、直接的に重要な役割を果たす、がんの原因遺伝子を「ドライバー遺伝子」と呼びます。肺がん治療は、「がんゲノム医療」が最も進んでいます。



Next page ▶

図1：IV期非小細胞肺がんの一次治療（ドライバー遺伝子変化陽性の場合）



日本肺癌学会『肺癌診療ガイドライン2020年版』の[非小細胞癌の樹形図]より作成

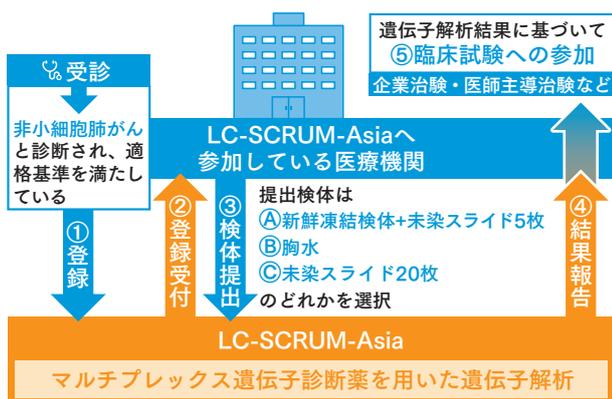
200以上の施設がスクラムを組む最先端の遺伝子検査

国立がん研究センター研究所は、2012年にRET融合遺伝子というドライバー遺伝子を発見しました。しかし、RET融合遺伝子を有する患者さんは、肺がん全体の1~2%と非常に少なく、また当時は、こうしたまれな遺伝子変化を調べる体制もできていませんでした。

そこで、2013年にRET融合遺伝子などの希少な遺伝子変化を持つ肺がん患者さんを見つけ出し、がんゲノム医療の実現を目指す「LC-SCRUM-Asia (旧LC-SCRUM-Japan)」という研究プロジェクトが、国立がん研究センター東病院で立ち上がりました。ちなみにLCとは肺がん (Lung Cancer) の略です。

LC-SCRUM-Asiaは、最先端の遺伝子検査技術を用いて、肺がんの原因となる複数の遺伝子の変化を同時に調べます。2018年からは、患者さんの血液で遺伝子検査を行うリキッドバイオプシーも導入されました。がんの組織を用いた遺伝子検査に比べて結果が出るまでの時間が短縮され、遺伝子の変化をリアルタイムに知ることができるというメリットがあります。

図2：「LC-SCRUM-Asia」研究プロジェクトの流れ



肺腺がんでは75%で最適な薬が見つかる

当センターは、LC-SCRUM-Asia設立時から研究に参加しています。基準を満たす肺がんの患者さんがこの研究に登録すると、無償で140種類もの遺伝子検査を受けられるため、多くの患者さんに登録していただいています。全国では既に1万人以上の肺がん患者さんが登録済みです。研究のおおまかな流れは図2の通りです。

LC-SCRUM-Asiaの研究で、肺がん患者さんから、EGFRやRETに加えて、ALK、ROS1、BRAFなどさまざまなドライバー遺伝子変化が見つかっています。大勢の患者さんが登録してくださっているからこそ、希少な遺伝子の変化を見つけることができるのです。その結果、患者さんの遺伝子変化に適した薬を選択できるようになり、現時点では非小細胞肺がんの一種、肺腺がんの患者さんの75%で「がんゲノム医療」が実現できるまでになりました。残念ながら遺伝子変化に応じた薬がまだなかったり、候補となる薬があっても承認されていなかったりすることもあります。その場合でも臨床試験に参加するという方法があります。

最新の「肺癌診療ガイドライン2020年版」では、IV期非小細胞肺がんに対して、遺伝子検査でドライバー遺伝子変化が見つかった人には遺伝子の種類に応じた分子標的薬を使うことが推奨されています。「がんゲノム医療」は、いまや肺がんの標準治療の一部として認められるまでになっているのです。

宮本 信吾
化学療法科 (腫瘍専門)
医師



SCRUM研究の成果発表 (2019年度欧州臨床腫瘍学会にて)

がんゲノム検査で新たな役割

がん診療は、医師だけでなく、さまざまな部門や専門職の人たちがお互いにチームを組んで行っています。このコーナーでは、当センターでがん診療に携わる部門の一つずつ取り上げます。

第1回は、臨床検査技師の新関病理検査課長に病理部について伺いました。



ディスカッション顕微鏡で検鏡しているところ

——病理部ではどのような仕事をされているのでしょうか。

病理部では、各診療科の患者さんの病変から採取した検体（組織や細胞）から標本を作製し、その標本を用いて病理専門医や細胞検査士・細胞診専門医が診断し、各診療科に報告しています。当センターでは、年間約1万件の組織診、約1万3000件の細胞診を行っています。がんを切除する範囲を決める際など、手術中に短時間で診断（術中迅速組織診断）することもあります。

——診断に使う標本は、どのようにして作るのですか。

検体が組織（手術で切除した臓器の一部など）の場合、一般的に[固定]→[切り出し]→[包埋]→[薄切]→[染色]の順で標本を作製します。

はじめに、組織を生体内に近い状態のまま保存するため、ホルマリンを使って固定します。次に、必要な大きさに切り出しを行った後、固定した組織にパラフィンを染み込ませてパラフィンブロックを作ります（写真A）。できあがったパラフィンブロックをごく薄く（3μm程度）スライスして、スライドガラスに載せます。この状態で乾燥させると、ガラスから剥がれにくくなります。こうして未染色スライドができあがります（写真B）。

この後、パラフィンを洗い流し、観察しやすいよう染色を行います。最も一般的な染色法はHE（ヘマトキシリン・エオジン）染色で、細胞内の核は青～青紫色に、細胞質は赤～ピンク色に染まります（写真C）。

そして、スライド上の組織や細胞を病理専門医が顕微鏡で詳しく観察して形態学的診断を下します。これが病気の最終診断になります。

——がんゲノム検査でも同じ標本を使うのですか。

がんゲノム検査とは、患

者さんの検体（組織材料）からDNAを抽出し、特定の遺伝子（がん特有の遺伝子）について調べる検査で、材料として未染色スライドを用います。未染色スライドから抽出したDNAを次世代シーケンサーという機械に読み取らせてDNAの配列を調べます。そのため、組織の採取から標本作製に至る各段階で、通常とは異なる注意が必要になります。

検体（組織）が大きいとホルマリン固定が不十分となりDNAに影響が及ぶことがあるため、診療科の医師または病理専門医があらかじめがんゲノム検査用に組織の一部を採取することもあります。また、遺伝子情報は患者さん一人一人で違うので、他人の組織が混入しないよう、パラフィンブロックをスライスする際は、刃をアルコールで拭くなど細心の注意を払います。

さらに、形態学的診断用の標本では、組織が石灰化していると薄切の障害となるため「脱灰」という操作を行うのですが、がんゲノム検査用の標本では、この操作自体がDNAに傷を与えるおそれがあるので、脱灰用の溶液の種類を変えたり、脱灰を行わずに標本作製しています。

——がんゲノム検査をするようになって何か変わったことはありますか。

がんゲノム検査では、次世代シーケンサーのある国内外の研究施設に未染色スライドを送るので、標本作製する立場としては（作製途中で他施設に預けるという）中途半端な気持ちもありました。しかし、患者さんの遺伝子情報を解析することにより、その患者さんに合った治療法を見つけるための検査なので、患者さんがより良い医療を受けることにこれまで以上に貢献できると思うとうれしいですし、仕事のやりがいにもつながっています。

私たち病理部スタッフは、患者さんに直接お会いすることはあまりありませんが、常に患者さんにつながっているという意識を持って、これからもがんゲノム検査を含めた、質の高い医療に貢献していきたいと考えています。



当センターは、「地域がん診療連携拠点病院」 「がんゲノム医療連携病院」に指定されています

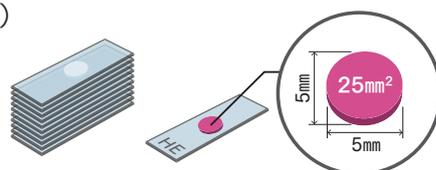
日本赤十字社医療センターは、2002年12月より「地域がん診療連携拠点病院」に指定されており、かねてより質の高いがん医療の提供に努めてまいりました。さらに、2019年4月には「がんゲノム医療連携病院」に指定され、「がんゲノム医療中核拠点病院」である東京大学医学部附属病院と連携しております。同年12月からは、標準治療が終了したがん患者さんや標準治療がないがんの患者さんを対象に、がんに関する遺伝子パターンを調べる「がんゲノム検査（がん遺伝子パネル検査ともいう）」を保険診療で実施しており、その検査結果に基づいて治療を検討しています。ご相談は、当センター1階がん相談支援センターで受け付けております。

がんゲノム検査受診方法

当センターでがんゲノム検査を希望される場合は、現在治療を行っている医療機関から当センター 化学療法科外来（毎週火・水）への予約が必要となります。まずは、現在の主治医の先生とご相談ください。

受診時に必要な書類など

- これまでの治療経過を記載した紹介状（診療情報提供書）
- 検査資料など（血液検査、画像検査など）
- 病理診断報告書
- ゲノム検査のための病理組織検体（未染色標本スライド5μm厚10枚、HE染色スライド1枚）



がん相談支援センター

面談・電話にて、無料でがん相談を実施しております。院内外を問わず、どなたでもご利用いただけます。このほか、がんに関する冊子なども取りそろえております。ぜひ、ご活用ください。

● 相談時間

平日 9:00 ~ 16:30

● 面談場所

1階がん相談支援センター／患者支援センター

● 電話

03-3400-1311 (代表)
「がん相談」とお伝えください

こぐまチーム

がん患者さんで、高校生以下のお子さんをお持ちの方が、安心して治療や療養生活を送ることができるように、お子さんを含むご家族のサポートを行っております。まずは、がん相談支援センターにご相談ください。

イベントのご案内

がん患者学セミナーを定期的で開催しています。詳細につきましては、ホームページでご確認ください。

URL : <http://www.med.jrc.or.jp/>



交通案内

- バス** ◆ JR渋谷駅 東口から 約15分
都営バス「学03」系統 日赤医療センター行 終点下車
◆ JR恵比寿駅 西口から 約10分
都営バス「学06」系統 日赤医療センター行 終点下車
◆ 港区コミュニティバス「ちいばす」
青山ルート「日赤医療センター」下車 徒歩2分

- 電車** ◆ 地下鉄(東京メトロ)日比谷線広尾駅から 徒歩約15分
◆ 首都高速道路3号線

[下り]高樹町出口で降り、すぐの交差点(高樹町交差点)を左折
[上り]渋谷出口で降り、そのまま六本木通りを直進。青山トンネルを抜けて、すぐの交差点(渋谷四丁目交差点)を右斜め前方に曲がる。東四丁目交差点を直進し、突き当たり左の坂を上る