

小児科診療 UP-to-DATE

2021年11月23日放送

小児がんゲノム医療の最新治療 現状と近未来予想

東京大学大学院 小児科
教授 加藤 元博

「がん」はゲノム異常が積み重なることにより、適切に分化しない未熟な細胞が過剰に増殖してしまう疾患です。そのため、がん細胞に生じているゲノム異常が、細胞の性質、すなわちがんの臨床的な特性と密接に関連しています。そのことを診療に利用することは従来から診療の場で行われ、小児がんの現場でも、治療成績の向上に貢献してきました。

特に近年では、一度に100以上の遺伝子を解析する「パネル検査」が診療に実装され、保険診療のもとで実施することが可能となり、「がんゲノム医療」として整備されました。

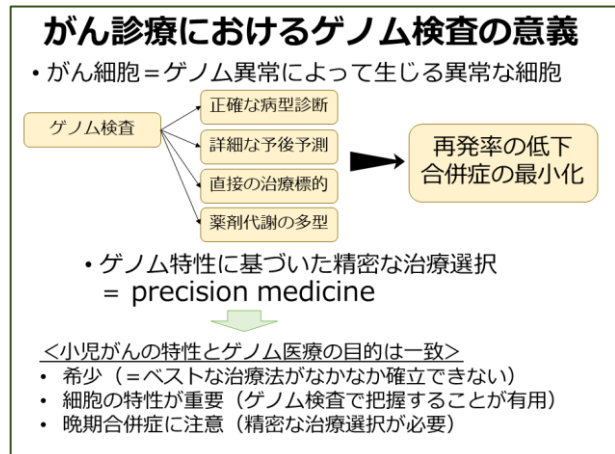
本日は、このがんゲノム医療の小児がんへの実装の現状と、将来の課題についてお話をいたします。

ゲノム検査の診療への応用

ゲノム検査の診療への応用の方法は、おおきく診断、予後予測、治療選択に分けられます。それぞれにおいて、どのようにゲノム検査を利用するのか、具体的な例を挙げて説明いたします。

まず、診断です。小児期に発症する腎臓の悪性腫瘍は主に腎芽腫、腎明細胞肉腫、悪性ラブラドイド腫瘍、腎細胞がんなどに分けられますが、腎明細胞肉腫ではその90%以上でBCOR遺伝子の内部重複（ITD）が検出されます。そのため、腫瘍細胞のBCOR遺伝子を調べることで、病型診断を補助する重要な情報として利用することができます。

また、予後予測の観点でもゲノム検査は広



く小児がんの診療に用いられてきました。例えば、神経芽腫において MYCN 遺伝子の高度増幅の有無が予後と関連します。MYCN の増幅例に対しては強化した治療が必要となるため、標準的なリスク分類では MYCN の増幅について調べることが必須となっています。

さらに、直接の治療標的を探す目的でもゲノム検査は利用されています。代表例のひとつが NTRK 遺伝子の転座です。NTRK 遺伝子は多様な腫瘍で転座による融合遺伝子が検出されます。NTRK 融合遺伝子のほとんどは NTRK の活性化をきたすため、NTRK 阻害剤の効果が期待されます。

実際に、小児患者を含んだ「NTRK 遺伝子の異常を持つ固形腫瘍」を対象とした臨床試験が実施され、がん種を問わずに優れた治療効果が示されました。その結果、NTRK 阻害剤は承認されたのですが、適用病名が「〇〇がん」のように疾患名が用いられず、「NTRK 遺伝子の異常を持つ固形腫瘍」のように、遺伝子の異常により適用が決められる、という画期的な形となりました。

ここではごく一部の例をお話ししましたが、がん細胞にゲノム検査を行い、正確に診断し、予後を予測し、治療にも利用する戦略は小児がんの治療成績の進歩に大きく貢献してきました。しかし、研究の進歩により、次々に、「この遺伝子の、この異常も、このようにがんの病態に関与している」という成果が得られ、解析の対象となるがん関連遺伝子の数が急速に増加しています。さらに、NTRK の例を考えますと、〇〇がんであれば〇〇遺伝子を検査する、という形ではなく、すべての腫瘍に、すべてのがん関連遺伝子を検査したい、というわがままな要求にたどり着きます。しかし、そのためには費用と時間が問題になります。

そこで、次世代シーケンサーが診療検査として利用されるようになりました。多数の遺伝子を網羅的に解析することが可能なこの技術を利用し、100 以上のがん関連遺伝子をまとめて検査するゲノムプロファイリング検査（パネル検査）として開発され、診療への実用と至りました。

小児がん等の希少がんは標準治療が確立していない疾患が多く含まれることもあり、本邦におけるがんゲノム医療の提供体制では、積極的な検査の対象となっています。

ゲノム医療（ゲノム診断を基にした治療選択）

ゲノム検査が必要な疾患・遺伝子が急増している

- 以前は「〇〇がん」なら遺伝子Aだけを検査
- 今は「〇〇がん」なら遺伝子Aと遺伝子Bと遺伝子Cと遺伝子Dと・・・

↓

- たくさんの遺伝子をひとつずつ調べるのはいへん（時間もお金も）
 - 結果の返却が「1年後」では・・・
 - 1回の検査に「1億円」では・・・
- さらに、治療標的としての意義を考えると、**疾患を超えて遺伝子を検査したい**
 - 100以上の遺伝子をまとめて検査する
 - 「ゲノムプロファイリング検査（パネル検査）」

がんゲノムプロファイリング検査とエキスパートパネル

<EP構成メンバー>

- がんゲノムに詳しい人
- バイオインフォマティシャン
- 早期相の試験に詳しい人
- 病理医
- 遺伝専門医/遺伝カウンセラー
- 担当医

→ゲノム検査の結果の「解釈」

- 診断や予後への意義はあるのか？
- 治療薬剤が使用可能な状況か？
- 遺伝性的な背景の関与は？

エキスパートパネル
 ・臨床医/病理医
 ・ゲノム解析の専門家
 ・遺伝専門医
 ・担当医
 など

検査結果のレポートが
 主治医/専門医の観察とともに届く。

小児がんに対する TOP2 検査の意義・検査にかかる時間などを確認し、全国的な検査の実施に必要な体制の整備につなげる

ゲノム医療実施の注意点

ただし、その一方で、特に小児がんにゲノム医療を実施するにあたってはいくつかの注意点があります。

まず、がんの発症と関連する遺伝的背景です。以前から、遺伝的な症候群と関連したがんの発症が知られていました。がんを好発する疾患の代表例である Li-Fraumeni 症候群や Fanconi 貧血などはよく知られていますが、頻度は低く、あくまでも例外的なものとして認識されていました。

すなわち、大部分のがん患者では、ゲノム異常はがん細胞が生じる過程で後天的に獲得されたものであり、生殖細胞系列のバリエーションはその発症とは無関係で、「がんは偶然の発症である」と考えられていました。しかし、近年の大規模なゲノム解析研究の結果、小児期に発症する腫瘍に生殖細胞系列、すなわち germline の遺伝的背景が思ったよりも高い割合で関与していることが判明しました。小児がんの発症者を詳細に調べると、おおよそ 5-10% の割合で TP53 遺伝子などのがん関連遺伝子に、機能に影響する配列の変化があることが分かっています。すなわち、小児がんの発症者の中には、気づかれていなかったがんの好発素因、cancer predisposition が従来の想定よりもはるかに高い確率で隠れていることが明らかになっています。

つまり、がんゲノムプロファイリング検査を行うと、このような cancer predisposition が判明することがある、と検査をする段階から認識しなければいけません。

ただ、このような遺伝的背景は、想定よりも頻度が高いこともあり、特殊なもので、「見つかってしまった」と否定的にとらえ過度に忌避することはおすすりません。適切な情報と共に理解することで今後の健康管理に役立て、さらには、治療選択の最適化にも貢献しうる、などの有利な側面を持つことにも目を向けるべき、と考えます。

遺伝的背景は、知る権利と知らないでいる権利を尊重したうえで、知る場合には適切な知識とともに理解をしていただくことが必要です。また、predisposition の方に対するサーベイランスの体制も整備しなければなりません。ゲノム医療が実装されたいま、小児腫瘍の診療に関わる医療者すべてに遺伝性腫瘍に関する基本的な知識が必須のものとなっています。

小児がんに対するゲノム医療の課題

また、他にも、小児がんに実装するためにはまだ解決すべき課題があります。前向きにとらえると、小児がんに対するゲノム医療には、まだ伸び代が残されているとも考えられます。

例えば、現時点で承認されているゲノムプロファイリング検査では、治療標的となる遺伝子変

遺伝的背景

- CGP検査では、時にcancer predisposition遺伝子の病的バリエーションによる「遺伝的背景」が見つかる（しかも、想像より高頻度）
 - がんを発症した患者に、がん関連遺伝子を検査する
 - 「一定の割合でLFSかも」を**検査前から**想定する
 - “incidental findings”でなく“secondary findings”
- そもそも「病気」や「異常」って？
 - 100%近くがんになる = 異常？ では、70%なら？
 - がんに絶対ならない = 正常？？？むしろ異常？？？
 - がんの非発症者でも、0.5-1%程度がバリエーション保有
 - 「がん以外」の疾患の発症に関連する遺伝的背景もある

異常/正常は明確に区別できるものではない
「変異」→「バリエーション」
「遺伝的背景」として「リスク」を理解/説明することが必要

異を検出し、有効な分子標的療法を見出すことに主眼が置かれています。しかし、本邦で承認されている分子標的薬剤は、NTRK 阻害剤などを除いてほとんどは特定のがん種を対象とした保険適用であり、薬剤の候補があった場合には早期相試験や治験などの枠組みが必要となります。

しかし、多くの早期相試験などは成人のみを対象としているため、小児患者が登録できる機会のごく限られています。徐々に年齢の下限が引き下げられてはいるものの、そもそも小児に対する用法・用量の設定すらなされていない分子標的薬剤も多くあります。ゲノムプロファイリング検査の意義を十分に生かすためには、薬剤開発の関係者と協力し、出口である薬剤使用の道筋を小児に対しても広げることが望まれます。

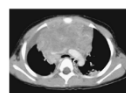
また、現在のゲノムプロファイリング検査に搭載されている遺伝子は、成人の固形腫瘍を主な対象として選ばれたものです。小児がんに対するゲノム検査の応用性は治療薬剤の選択にとどまらず、診断や予後予測などにも利用可能なため、解析したい遺伝子がすべて含まれているとはいえないのが実情です。造血器腫瘍も含めた小児がんの診療に必要な遺伝子を搭載した、小児がんゲノム医療に適したゲノムプロファイリング検査の開発・実装に期待が寄せられます。

がんゲノム医療はそこにかかる医療費も高額だけでなく、遺伝的背景とがん発症の関連など、社会的に検討が必要な点もあります。これまでの医療と異なり、患者（またはその親）を含めた一般社会への啓発と共に、医療制度の構築にも患者に参画していただき、必要な体制の整備を進めることが重要と思います。

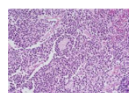
また、まずはがん領域で先行してゲノム医療が実装されましたが、先天的な代謝疾患・免疫疾患や神経疾患などを含めた多様な疾患でも、正確な遺伝子診断を行うことの診療への有用性が知られています。遺伝子治療が応用されはじめていることも踏まえ、さらにゲノム診断の意義は重要です。近い将来、「がんゲノム医療」の経験を踏まえ、「ゲノム検査」は採血や画像診断などと同じような位置づけで一般の診療に組み込まれ、子どもたちにより良い医療を届けられるようになることを期待いたします。

がんゲノム医療：まとめ

- がんに限らず、様々な疾患や病態がゲノムで診断（の補助）ができるようになってきた
- 診断や治療方針決定を行う「普通」の検査のひとつ



画像



病理



血液



ゲノム

- ゲノム診断と統合した診断技術が必要
 - 院内外の多様な診療科・部門との連携が重要
- 現在の高度化・複雑化した医療は「チーム診療」で
 - 人材の育成
 - 社会への啓発と患者参画が必要

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>