

## 臨床トピックス

# 治療選択から早期発見・予防的介入まで広がる がんゲノム医療 －散発性および遺伝性腫瘍への対応－

須藤 保<sup>\*1</sup> 加藤 美美乃<sup>\*2</sup> 浦川 優作<sup>\*2</sup> 植野 さやか<sup>\*3</sup>

## 内容紹介

がんは遺伝子変異によって発症する疾患であり、同じがん種でも患者ごとに異なる遺伝子変異を持つ。この遺伝子を包括的に解析し、治療や診断に活用する医療が「がんゲノム医療」であり、中心となる検査ががん遺伝子パネル検査である。この検査は2019年6月に保険適用され、2025年2月末までに97,000件以上が実施されている。2025年3月には造血器腫瘍を対象とした検査も新たに保険収載され、適用範囲の拡大が図られている。がん全体の約5～10%は遺伝性腫瘍に分類されており、がん遺伝子パネル検査によって検出される遺伝子変異の一部は生殖細胞系列由来である可能性がある。これらの変異は、患者本人のみならず血縁者にも同様のがん発症リスクをもたらす可能性があることから、バリエーション保持者に対するきめ細やかな検査(サーベイランス)の実施が重要とされている。しかしながら、医療機関へのアクセスや専門的診療体制の整備が十分とはいえず、現状では

サーベイランスの実施が困難な症例も少なくない。本稿では、国内におけるがんゲノム医療の現状と、がん遺伝子パネル検査の運用実態およびその課題を概観し、さらに遺伝性腫瘍に対するサーベイランスの意義を通じて、がんの予防および早期発見に向けた今後の展望について考察する。

## はじめに

### I. がんゲノム医療の現状

がんゲノム医療は、腫瘍組織や末梢血から得られる網羅的な遺伝子情報を解析することで、患者ごとの遺伝子変化に応じた治療法を検討するためのアプローチである。これにより、患者一人ひとりに最適化された治療選択が可能となる。その実践の基盤となっているのが、がん遺伝子パネル検査である。わが国では2019年6月に本検査が保険収載されたことを契機に臨床現場への導入が加速し、現在では日常診療の一部として定着しつつある。がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) の集計によれば、2019年6月から2025年4月30日までに10万例を超えるがん遺伝子パネル検査が実施されている<sup>1)</sup>。

本稿では、固形腫瘍を対象とした検査について述べる(2025年3月には造血器腫瘍を対象とした検査も新たに保険収載された)。がん遺伝子パネ

#### — Key words —

がんゲノム医療, がん遺伝子パネル検査, 遺伝性腫瘍, サーベイランス

<sup>\*1</sup> Tamotsu Sudo: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 教授

<sup>\*2</sup> Fumino Kato: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 助教

<sup>\*2</sup> Yusaku Urakawa: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 助教

<sup>\*3</sup> Sayaka Ueno: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 准教授

表 1 がん遺伝子パネル検査の保険適用条件(固形がん)

- ・局所進行または転移が認められ、標準治療が終了(終了見込みを含む)となった固形がん
- ・希少がん・原発不明がん
- ・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もの

表 2 保険で実施可能ながん遺伝子パネル検査(2025年4月末現在)

	OncoGuide™ NCC オンコパネル	FoundationOne® CDx	GenMine® TOP	FoundationOne® Liquid CDx	Guardant360® CDx
遺伝子数	DNA 124	DNA 324	DNA 737 RNA 455	DNA 324	DNA 74
提出検体	がん組織検体 +血液	がん組織検体	がん組織検体 +血液	血液	血液

ル検査の保険適用に関する主な条件を表 1 に示す。まず、本検査は原則として生涯で 1 回に限り実施可能である。さらに、適用対象となる患者は「標準治療を終了した、または標準治療が終了見込みの段階にある」ことが求められる。加えて、標準治療が確立されていない希少がんや原発不明がんに対しても適用される。また、本検査は単なる遺伝子変異の同定を目的とするのではなく、治療選択肢を探索することがその本質である。このため、次治療が可能な「全身状態や臓器機能等が保たれている」ことが前提とされる点にも留意する必要がある。

2025年5月現在、保険診療で実施可能ながん遺伝子パネル検査を表 2 に示す。これらの検査は、大きく病理組織検体を用いるものと末梢血(リキッドバイオプシー)を用いるものに分類される。病理組織を用いる検査では、検体中の腫瘍細胞の割合を事前に確認できるため、腫瘍由来の DNA が十分に含まれていることを担保したうえで解析を行えるという利点がある。このため、検査結果は腫瘍における遺伝子変異の状況を高い精度で反映することが期待され、診断精度の面で優位性を有するとされている。一方で、腫瘍は時間の経過とともに新たな遺伝子変異を獲得し、その分子プ

ロファイルが変化する可能性があることから、病理検体の採取時期とがん遺伝子パネル検査の実施時期に乖離がある場合には、得られた解析結果が現時点における腫瘍の状態を必ずしも正確に反映しない可能性がある点に留意が必要である。一方、末梢血を用いる検査(リキッドバイオプシー)は、主に腫瘍組織の採取が困難な場合や、保存状態や経時的変化により核酸の品質が低下し、検査精度の低下が懸念される場合に限定して実施されている。血液中に存在する腫瘍由来の遺伝子断片(circulating tumor DNA : ctDNA)を解析する方法は、低侵襲かつ簡便である点が大きな利点である。さらに、ctDNA は、原発巣のみならず転移巣を含む腫瘍全体から放出されるものであり、現在の腫瘍の状態をより包括的かつリアルタイムに反映することが可能である。一方で、ctDNA の存在量はごく微量であることが多く、検出感度が組織検体に比べて劣る場合があるため、偽陰性のリスクについて常に配慮が必要である。このような特性を踏まえ、リキッドバイオプシーは組織検体による解析を補完する手段として、患者の病態や検体状況に応じて適切に活用されるべきである。

## II. がんゲノム医療の課題

がん遺伝子パネル検査の結果に基づき治療提案が行われる割合は40～60%に達するものの、実際に治療へ移行する割合は約10%に留まっているのが現状である(1)。この現状を考察するにあたっては、「検査の回数制限と実施タイミング」, 「がんゲノム医療体制」, および「治療へのアクセス」という3つの観点から検討する必要がある。

まず、「検査の回数制限と実施タイミング」であるが、診断初期に検査を実施することで、治療開始前の遺伝子変異プロファイルを把握できること、良好な品質の検体を用いた解析が可能であること、全身状態が良好なうちに薬剤選択を検討できることなどの利点があり、がんゲノム医療の有用性を最大限に引き出すうえで重要なタイミングであると考えられる。しかし前述のようにがん遺伝子パネル検査は原則として生涯1回のみ保険適用とされており、さらに「標準治療が終了または終了見込みの段階」での実施が条件とされている。このような制度上の制約により診断初期での検査実施は困難であり、その結果、治療選択肢が限定される症例も少なくない。松原らによる前向き研究は、未治療の進行固形がん患者183例を対象にがん遺伝子パネル検査の有用性を検証した結果、61.0%の症例で治療提案がなされ、実際に19.8%で治療導入に至ったと報告されている<sup>2)</sup>。この治療移行率は現行制度下における約2倍に相当し、制度上の制約が早期介入の障壁となっていることを示唆している。今後、検査のタイミングに関する制度の見直しが進むことで、より多くの患者が早期段階で適切な治療を受けられる体制の整備が期待される。

次に、「がんゲノム医療体制」についてである。日本の保険診療制度では、がん遺伝子パネル検査は指定された医療機関(がんゲノム医療中核拠点病院, 拠点病院, 連携病院)でのみ実施可能であり、非指定医療機関では原則実施できない。指定医療機関は全国に配置されているが、その分布は地域により偏在している。非指定医療機関で治療を受けている患者が検査を希望する場合には、指定医

療機関への紹介・移動が必要となるが、これが患者にとって身体的・時間的負担となり、がんゲノム医療の導入を妨げる要因の一つとなっている。今後は、指定医療機関の拡充や非指定医療機関との連携強化に加え、遠隔診療やオンライン診断支援の活用により、地域格差を是正した質の高い医療提供体制の構築が求められる。

最後に、「治療へのアクセス」の課題が挙げられる。がん遺伝子パネル検査の結果を踏まえて提案される治療法の多くは、臨床試験中の薬剤や適応外使用に該当し、実際に治療を受けるまでには複数のハードルが存在する。とくに臨床試験への参加には、試験実施施設へのアクセスや厳格な適格基準のクリアが必要であり、地理的・身体的条件が制約となることが少なくない。また、適応外使用による治療を選択した場合は、原則として保険適用外となり、多額の自己負担が発生する。これらの経済的・制度的障壁は、治療移行率の低さの一因と考えられており、がんゲノム医療の実効性を高めるためには、保険制度の柔軟な見直しや経済的支援体制の整備が不可欠である。

## III. がんゲノム医療と遺伝性腫瘍

がん全体の約5～10%は遺伝性腫瘍に該当するとされているが、近年のがんゲノム医療の普及に伴い、がん遺伝子パネル検査の結果から、腫瘍における体細胞変異の同定に加えて、生殖細胞系列バリエーション(germline variant)が検出される機会が増加している点が注目されている。このような所見の中には、本来の検査対象である腫瘍の体細胞変異とは別に検出される、患者やその血縁者にとって臨床的意義をもつ遺伝的変化が含まれており、これらは「二次的所見(secondary findings)」と呼ばれている。

なかでも遺伝性乳がん卵巣がん症候群(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)は、*BRCA1* および *BRCA2* 遺伝子における生殖細胞系列病的バリエーションにより発症リスクが高まる遺伝性腫瘍症候群であり、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんとの関連が明らかにされている(表3)<sup>3)</sup>。さらに近年の研究により、胆道がん、食道がん、胃

表3 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(上段)とリンチ症候群(下段)における累積罹患リスク(リンチ症候群は75歳まで)

	日本人集団	<i>BRCA1</i> 病的バリエント保持者	<i>BRCA2</i> 病的バリエント保持者
乳がん(女性)	10.6%	>60%	>60%
乳がん(男性)		0.2-1.2% (70歳まで)	1.8-7.1% (70歳まで)
対側乳がん		30-40% (20年間)	25% (20年間)
卵巣がん	1.5%	39-58%	13-29%
前立腺がん	10.2%	7-26%	19-61%
膵がん	2.7%	≤ 5%	5-10%

	日本人集団	<i>MLH1</i> 病的バリエント 保持者	<i>MSH2</i> 病的バリエント 保持者	<i>MSH6</i> 病的バリエント 保持者	<i>PMS2</i> 病的バリエント 保持者
大腸がん	男性：5.6% 女性：3.4%	男性：57.1% 女性：48.3%	男性：51.4% 女性：46.6%	男性：18.2% 女性：20.3%	10.4%
子宮体がん	1.6%	37.0%	48.9%	41.1%	12.8%
卵巣がん	1.2%	11.0%	17.3%	10.8%	3.0%
尿路がん	男性：2.2% 女性：0.7%	男性：11.7% 女性：9.2%	男性：30.4% 女性：26.6%	男性：9.7% 女性：6.7%	3.7%

がんについてもリスク増加の可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

一方、リンチ症候群(Lynch syndrome)はミスマッチ修復遺伝子(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MSH2*)あるいはエピジェネティックな不活化に関与するEPCAMの病的バリエントを背景とし、大腸がん、子宮体がん、尿路上皮がん、膵がん、卵巣がんなどの発症リスクを高めることが報告されている(表3)<sup>5)</sup>。

#### IV. 遺伝性腫瘍に対する対応(HBOC, リンチ症候群を例に)

がんを発症した発端者においては、新たながんを発症するリスク(二次がんリスク)が高く、また発端者と同一の病的バリエントを有する未発症の血縁者においても、がん発症のリスクが高いことが明らかにされている。したがって、早期発見および予防的介入の重要性は、既発症者・未発症者の双方に共通する課題である。さらに、未発症の血縁者は発端者と同数あるいはそれ以上存在する

可能性があることから、遺伝診療の対象者は決して少なくない。これらの対象者に対するがんの早期発見および予防を目的として実施される、遺伝情報に基づいた精密かつ体系的な定期検査は「サーベイランス」と呼ばれ、一般的ながん検診とは異なる特徴を有している。例えば、一般的な乳がん検診では40歳以降の女性に対して1~2年に一度のマンモグラフィが推奨されるが、HBOCにおいては若年層での乳がん発症リスクが高いため、25歳頃から年1回の造影MRIおよびマンモグラフィを組み合わせた検査が推奨されている(表4)<sup>6)</sup>。さらに、乳房および卵巣・卵管のリスク低減を目的とした予防的切除は、乳がんおよび卵巣がんの発症リスクを顕著に低下させる有効な手段であることが示されている<sup>6)</sup>。

近年では、膵がん(pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC)高リスク個人に対するサーベイランスが予後の改善に寄与する可能性を示唆する報告もなされている<sup>7)</sup>。遺伝学的背景または家族歴に基づきPDACのリスクが高いとさ

表4 遺伝性乳がん卵巣がん症候群におけるサーベイランス

	がん検診	サーベイランス	リスク低減手術
乳がん(女性)	40歳からマンモグラフィ (1回/2年)	25歳から乳房(造影) MRI 30歳から乳房(造影) MRI・マンモグラフィ	乳房切除術
乳がん(男性)	なし	35歳から視触診 50歳(or 家系内の最も若い男性乳がん患者年齢よりも10歳前)からマンモグラフィ	なし
卵巣癌	なし	サーベイランスの意義は確立していない	卵巣卵管切除術
前立腺癌	50歳からPSA測定	40歳からPSA測定(≥3.0で精密検査)	なし
膵癌	なし	50歳(or 家系内の最も若い膵がん患者年齢よりも10歳前)からMRCP (MR胆管膵管撮影) /EUS	なし

表5 膵がん高リスク群に対するサーベイランスの有効性

・高リスク群：親子または兄弟・姉妹に2人以上の膵がんのいる家系(家族性膵がん)か、*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALB2*, *STK11* といった遺伝性膵臓がんに関連する生殖細胞系列変異を有する個人  
 ・一般集団：SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 米国における癌の発生率と生存率に関するデータベース)から年齢、性別、診断年を一致させた一般集団

	Overall survival, median (range), mo	Survival probability (range), %		HR (95% CI)	p value
		1y	5y		
高リスク群* (n=26)	61.7 (1.9-147.3)	84 (70-100)	50 (32-80)	1	
一般集団** (n=1,504)	8.0 (1.0-131.0)	38 (36-41)	9 (7-11)	4.19 (2.32-7.56)	<0.001

れる個人に対し、年1回の超音波内視鏡(EUS)またはMRIによるサーベイランスを実施した群と一般集団とを比較し、PDAC診断時の病期、5年生存率、生存期間に関する検討が行われた。

その結果、PDAC診断時におけるステージIの割合は高リスク群で39.0%、ステージIIが30.8%であったのに対し、一般集団ではそれぞれ10.3%および25.0%にとどまっていた。また、5年生存率は高リスク個人で50%、一般集団では9%と著明な差が認められ、診断後の生存期間中央値も高リスク群では約62カ月、一般集団では8カ月と大きな乖離を示した(表5)。これらの結果から、PDAC高リスク個人に対するサーベイランスは、がんの早期発見を促進し、治療可能な段階での診断につながる可能性が示唆された。

一方、リンチ症候群においては、定期的な上部

および下部消化管内視鏡検査に加えて、婦人科領域に対するサーベイランスも極めて重要である。本症候群は、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*の生殖細胞系列病的バリエーションに起因することが知られているが、原因遺伝子によりがんの発症リスクおよび罹患臓器の傾向が異なることが報告されている。このため、サーベイランスにおいても、検査の開始年齢や実施間隔は変異遺伝子の種類に応じて調整されるべきであり、個別化された対応が求められる(表6)<sup>8)</sup>。

これらの対策において、遺伝カウンセリングはサーベイランスを進める上で欠かせない要素であり、患者およびその血縁者が自身の遺伝的リスクを正しく理解し、適切な予防や対応を選択するための支援を提供する役割を担っている。遺伝カウンセリングを通じて、サーベイランスの意義に対

表6 リンチ症候群におけるサーベイランス

部位	検査方法	原因遺伝子	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡検査	<i>MLH1, MSH2</i>	20~25歳	1~2年
		<i>MSH6</i>	30~35歳	1~2年
		<i>PMS2</i>	30~35歳	1~3年
子宮・卵巣	経膈エコー, 子宮内膜組織診, 子宮内膜細胞診, 血清 CA125	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	30~35歳	1年
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡検査 HP感染	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	30~35歳	1~3年 HP感染あれば除菌
尿路	検尿・尿細胞診	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	30~35歳	1~2年
膵臓	EUS または MRI/MRCP	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> 家族歴がある場合	50歳	1年

する理解が深まり、クライアントが納得のいく形で意思決定を行うことが可能となる。

## おわりに

がんゲノム医療は、がんの遺伝子変化に基づいて治療法を探る医療として、近年急速に実臨床に取り入れられつつある。その手段の一つであるがん遺伝子パネル検査は複数のがん関連遺伝子を網羅的に解析可能であり、薬物治療の選択や臨床試験の候補を検討する場面で広く活用されている。その解析過程で生殖細胞系列病的バリエーションが検出されることにより、遺伝性腫瘍が診断される機会も増加している。これにより、がんゲノム医療は単なる治療探索にとどまらず、発症予防や早期発見といった領域にも応用の幅を広げつつある。なかでも、遺伝性腫瘍に対するサーベイランスは、対象者の遺伝的背景に基づいて実施される精密かつ個別化された介入であり、がんの一次予防および二次がんの早期発見に資するもので、その重要性が高まっている。今後は、散发性および遺伝性の両腫瘍を視野に入れながら、診断・治療にとどまらず、予防的対応も含めた包括的ながんゲノム医療の実践が一層求められるであろう。

## 利益相反

本論文に関して筆者らが開示すべき COI 状態はない

## 文献

- 1) 国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター: C-CAT 調査結果. 統計情報, 2024年4月30日 閲覧 [https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration\\_status/](https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/)
- 2) Matsubara J, et al: First-line genomic profiling in previously untreated advanced solid tumors for identification of targeted therapy opportunities. *JAMA Network Open* 2023; 6: e2323336.
- 3) Karoline B, et al: Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317: 2402-2416.
- 4) Momozawa Y, et al: Expansion of cancer risk profile for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *JAMA Oncol* 2022; 8: 871-878.
- 5) Makabe T, et al: Incidence of germline variants in Lynch syndrome-related genes among Japanese endometrial cancer patients aged 40 years or younger. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 1767-1774
- 6) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編. 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)ガイドライン 2024年版, 金原出版, 東京, 2024.
- 7) Blackford A, et al: Pancreatic cancer surveillance and survival of high-risk individuals. *JAMA Oncol* 2024; 10: 1087-1096.
- 8) 大腸癌研究会編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版, 金原出版, 東京, 2024.