

肺がんにおける遺伝子パネル検査について

順天堂大学 呼吸器内科
宿谷威仁



本日の内容

1. 肺がんってどんな病気？
2. がんと遺伝子について
3. 遺伝子検査の実際

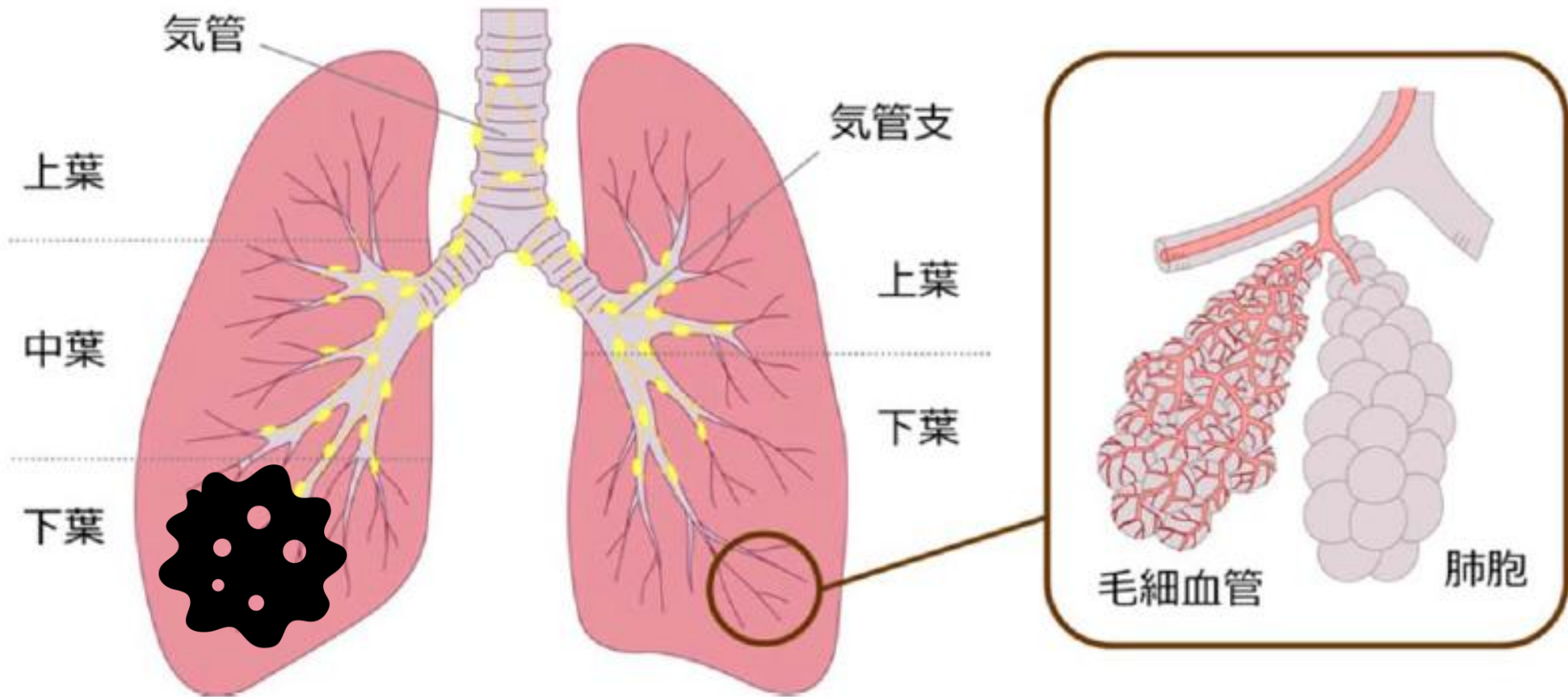
本日の内容

1. 肺がんってどんな病気？

2. がんと遺伝子について

3. 遺伝子検査の実際

肺がんとは



肺の気管、気管支、肺胞などの細胞が「がん化」したもの

肺がんの症状

- せき、痰、血痰
- 息苦しさ
- 体重の減少
- 転移した臓器に応じた症状
 - 肺、脳、骨、副腎、肝臓などに転移しやすい
 - 脳転移：吐き気・嘔吐、麻痺、けいれん など
 - 骨転移：痛み、骨折 など
- 早期では症状が出にくい
 - 発見時には進行してしまっていることも多い



肺がんの治療

- ・ 手術療法
- ・ 放射線療法
- ・ 薬物療法

(化学療法・分子標的治療・免疫療法)



→ 肺がんの **タイプ** と **病期** から、治療法を決める

肺がんの組織型

- ・顕微鏡でみたがん組織・細胞の形
- ・生検検査でがん組織を採取して検査する

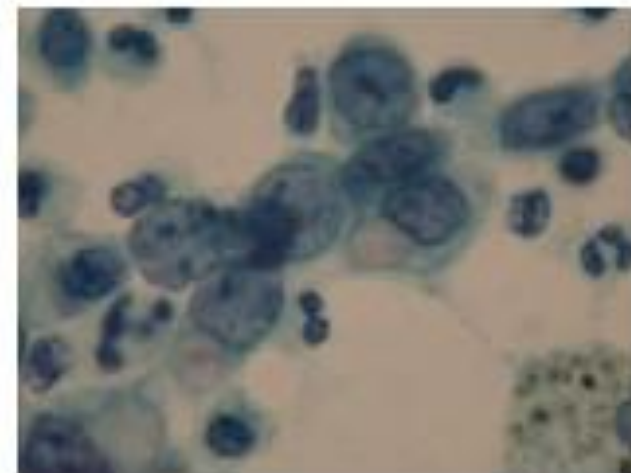
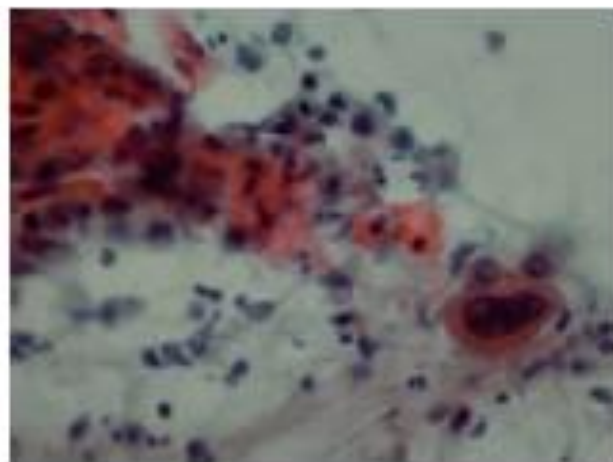
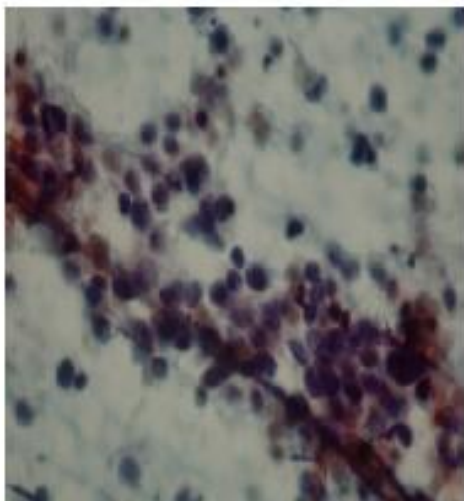
肺癌取り扱い規約 第5版, 金原出版

小細胞がん

非小細胞がん

扁平上皮がん

非扁平上皮がん(腺がん)



肺がんの組織型と遺伝子検査

- ・顕微鏡でみたがん組織・細胞の形
- ・生検検査でがん組織を採取して検査する

小細胞がん

肺がんの約15%

進行が速く、
転移をしやすい

非小細胞がん

扁平上皮がん

約30%

タバコとの
関係が深い

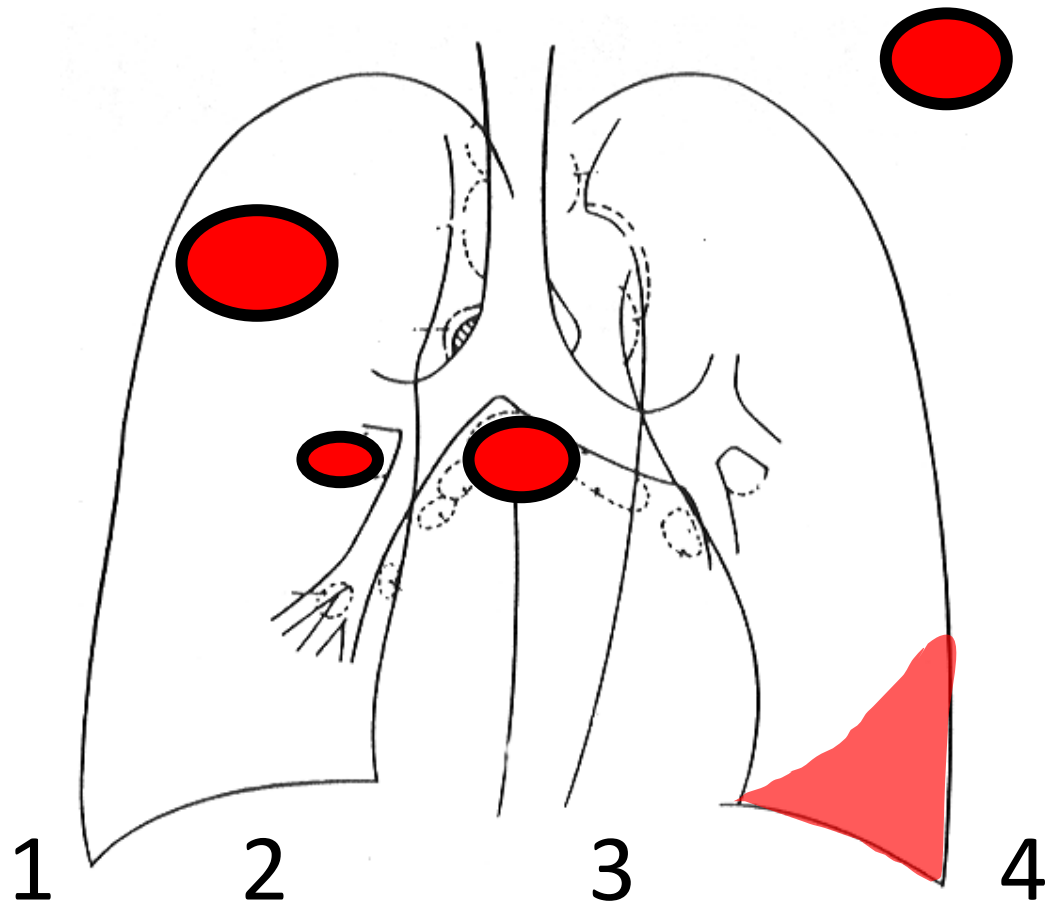
非扁平上皮がん(腺がん)

約55%

タバコとの関係が少ない
半数が分子標的治療が効く
遺伝子をもっている

タイプの決定に遺伝子検査が重要になってきている

肺がんの病期（ステージ）



病期

肺がんの広がり

1期

おおもとの肺がんのみ

2期

おおもとの肺がんがある肺の
入りのリンパ節まで転移がある

3期

肺と肺の間のリンパ節まで
転移がある

4期

反対の肺や肺を包んでいる膜、
肺以外の臓器などに転移がある。

- ・ 肺がんの広がりを画像検査で調べる
- ・ 従来は主に4期で行われていた遺伝子検査が、1から3期でも行われるようになってきている。

肺がんの治療選択概要

病期	非小細胞肺がん	小細胞肺がん
1期	手術±薬物療法	手術＋化学療法
2期	手術および薬物療法	放射線化学療法
3期	切除可能：手術および薬物療法 切除不能：放射線化学療法 or 薬物療法	放射線化学療法
4期	薬物療法	薬物療法

- ・薬物療法の種類の決定のため、遺伝子検査が必要なことが多い。

本日の内容

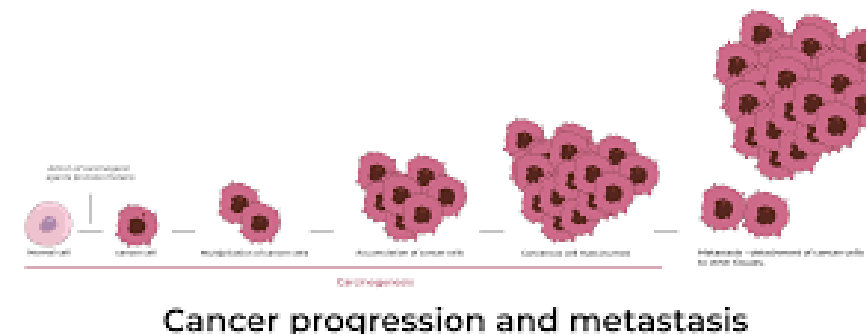
1. 肺がんってどんな病気？
- 2. がんと遺伝子について**
3. 遺伝子検査と分子標的薬の実際

“がん”とは？

遺伝子に変異が起きた細胞が周囲の細胞を犠牲にして繁殖し、
この細胞達が正常細胞・組織を破壊する病気

がんの性質

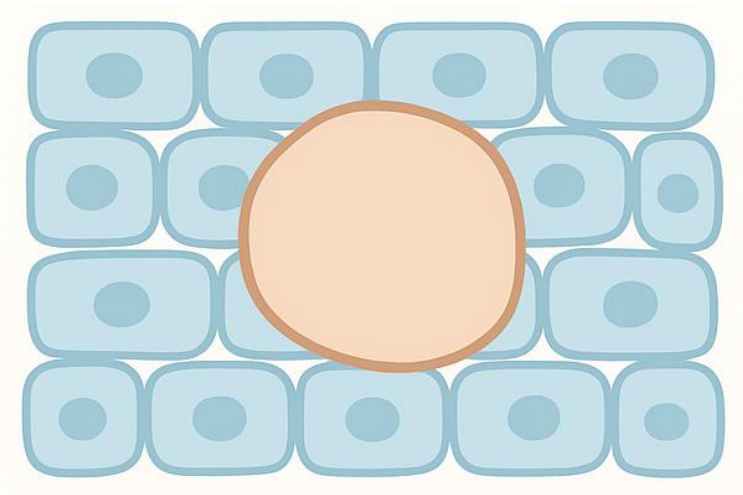
1. 細胞の成長と分裂に関する制御を無視して増殖する（=増殖）
2. ほかの細胞の領地に侵入する（=浸潤、転移）



良性腫瘍と悪性腫瘍のちがい

良性腫瘍

例：脂肪腫、ポリープなど



増殖はゆっくり

周囲の正常組織との境界がはっきりしている

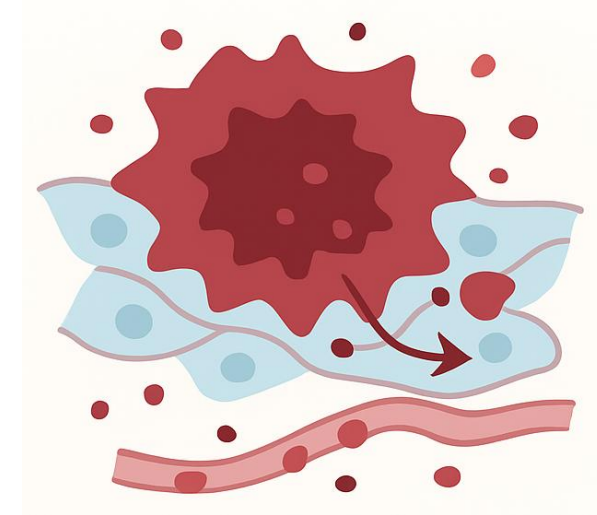
押しのけるように成長

原則として転移はしない

(稀に“悪性化”はあり得る)

悪性腫瘍

例：肺がん、胃がん、乳がんなど



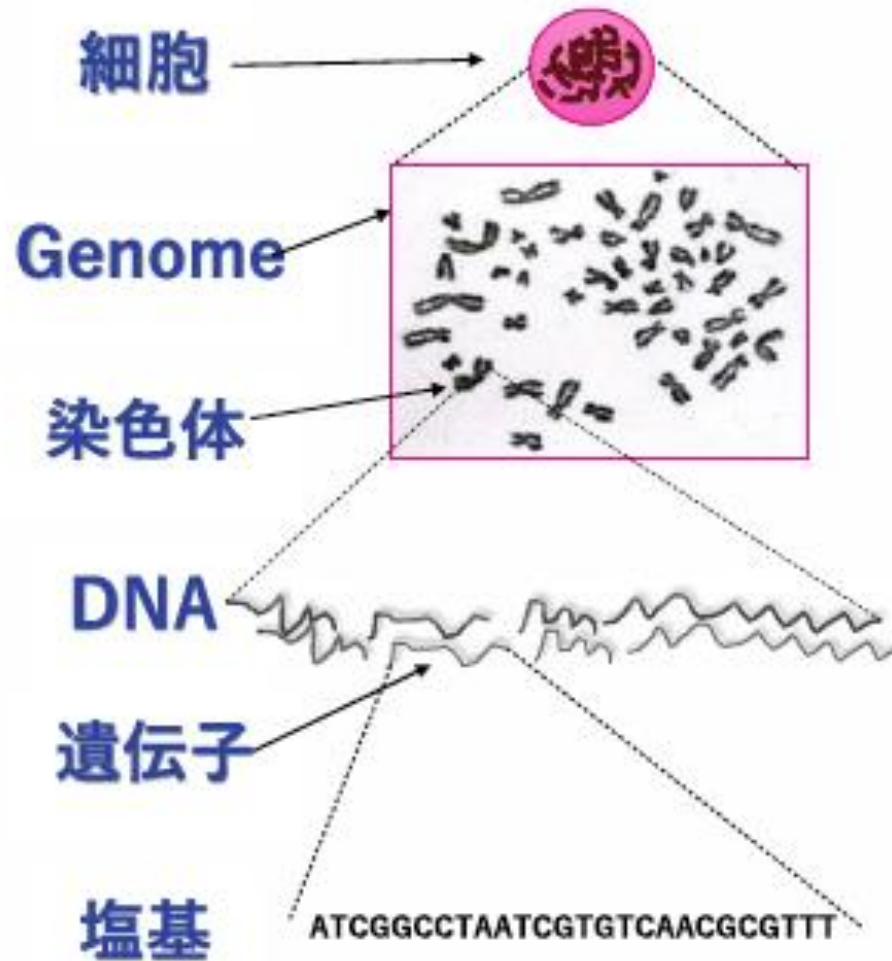
制御不能に早い

周囲に食い込む（浸潤）

血流やリンパの流れに乗り多臓器に広がる（転移）

手術後も再発する

遺伝子とは



遺伝子は生物を形作る設計図

ヒトは約37兆個の細胞それぞれに46本の染色体
(22組の常染色体と1組の性染色体)

ゲノムは生物が持つ“遺伝情報”

約60億の塩基 (30億の塩基対) で構成される
DNA (約2.5万の遺伝子が含まれる)

ヒトとヒトの個人間の差は0.12%のゲノムの違い
ヒトとチンパンジーは1%のゲノムの違い

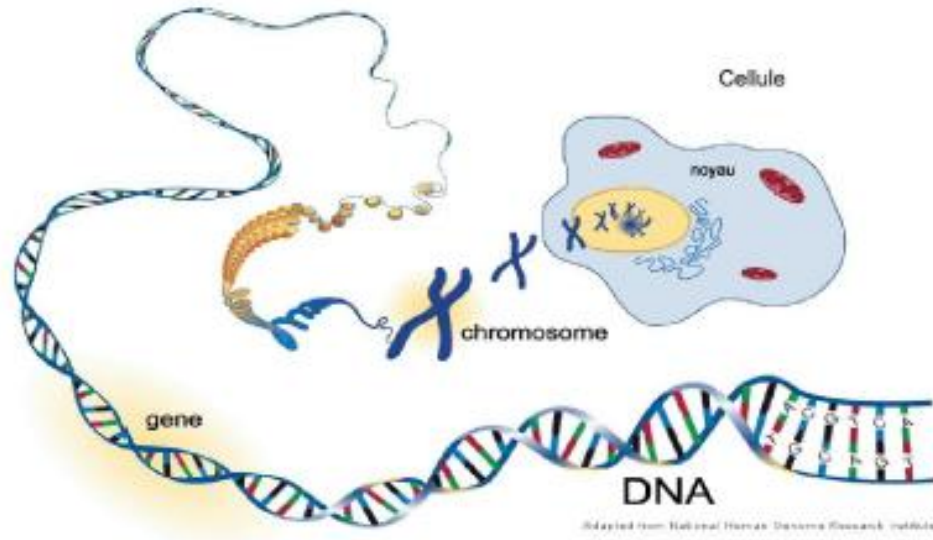
遺伝子と遺伝

遺伝子 (Gene)

物質の名称

ゲノム的一部分

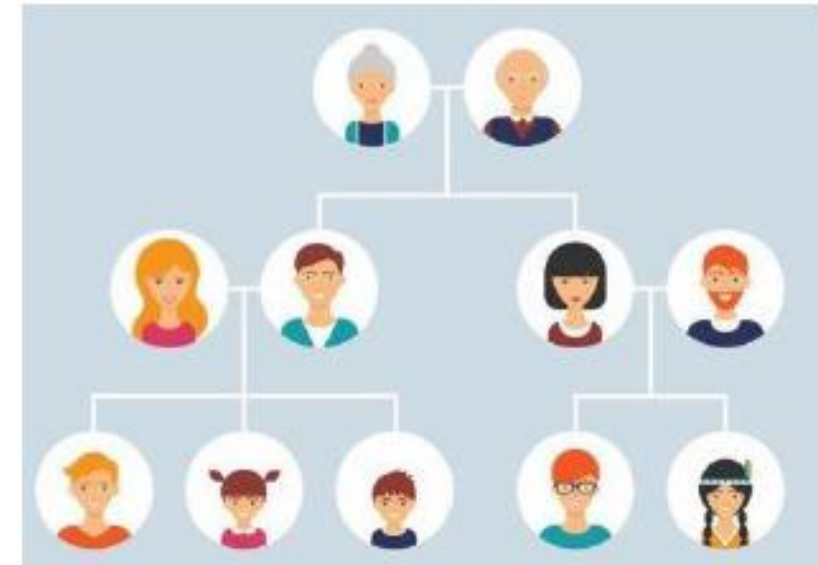
DNAで構成されるRNA・タンパクの設計図



遺伝 (Heredity)

現象をあらわす言葉

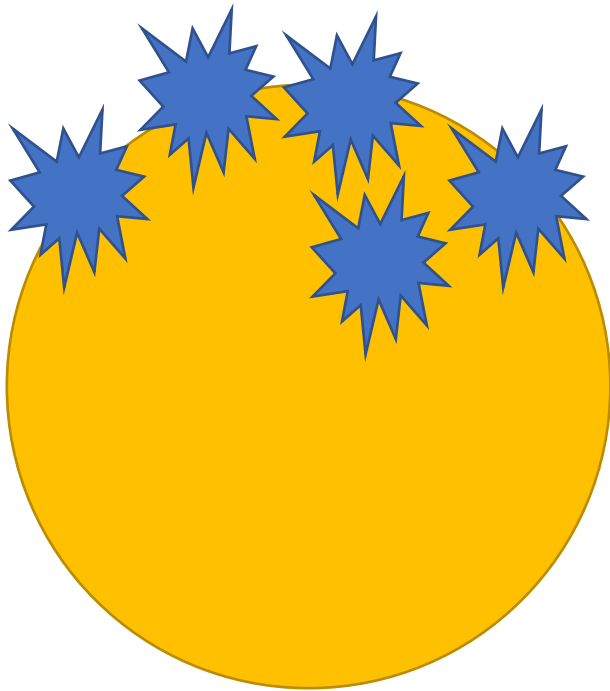
生殖により、生物の形態が
次の世代に伝達されること
ゲノム情報が伝達される



そもそも肺がんってなぜできるの？

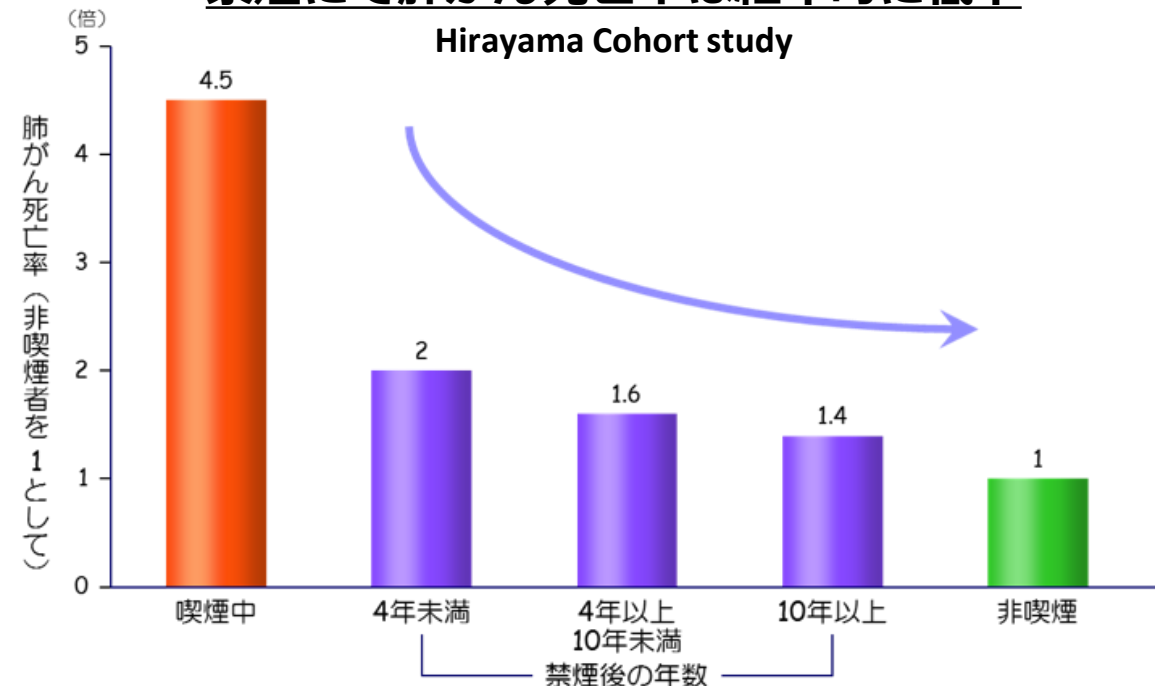
一般的ながんが出来る仕組み
タバコなどの有毒物質、紫外線など
により、遺伝子の傷が蓄積

↓
がん細胞に変化



タバコは肺がんの最も重要なリスク
治療が開始された後も
様々なリスクを上昇させます

禁煙にて肺がん死亡率は経年的に低下



遺伝子の変化の種類

変異

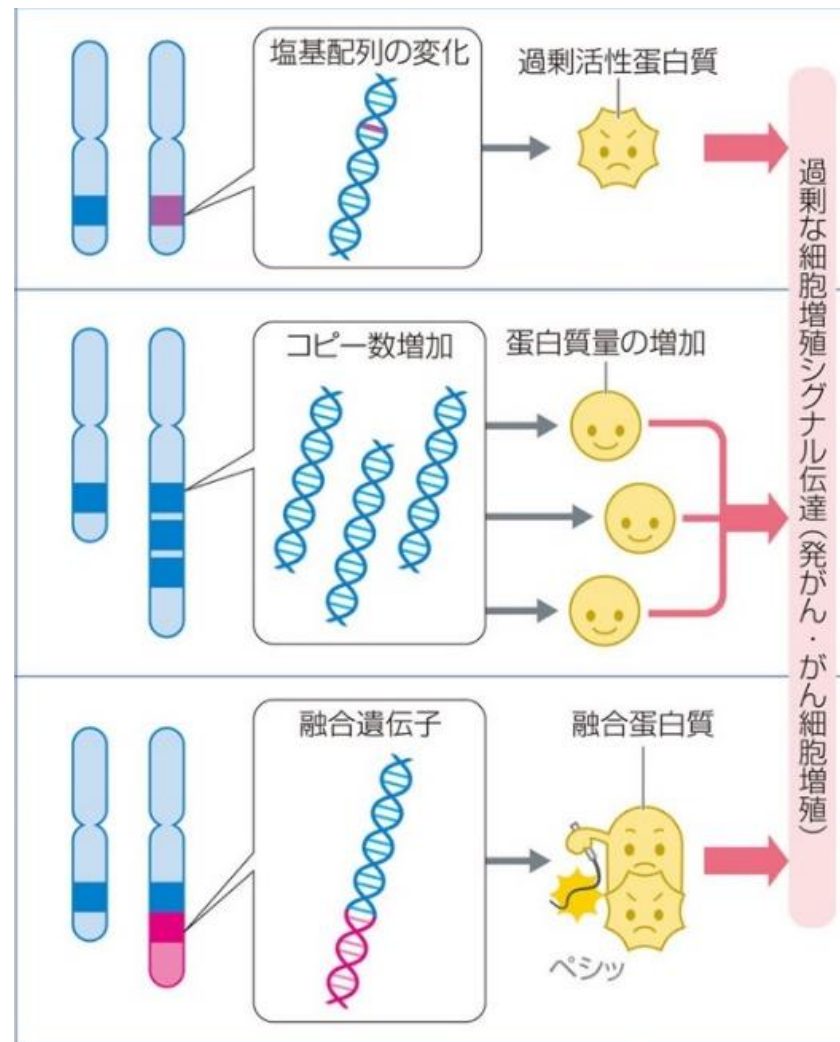
遺伝子のDNA塩基配列が変化し
アミノ酸が変化することで
過剰活性蛋白質が産生

増幅

蛋白質は正常であるが
遺伝子のコピー数が増加すること
でシグナルが増強する

転座

他の染色体の一部と置き換わる
ことで他の遺伝子との融合遺伝子
となり、シグナルが過剰に増強さ
れる



肺癌/EGFR
大腸癌/RAS
など

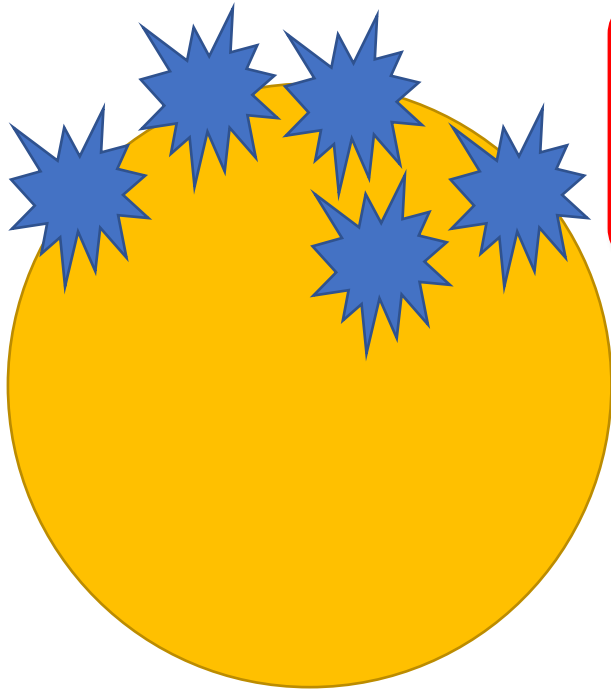
乳癌・胃がん/HER2
など

慢性骨髄性白血病
/BCR-ABL
肺癌/EML4-ALK
など

たばこや酒もやらない、でもがんになるのはなぜ？

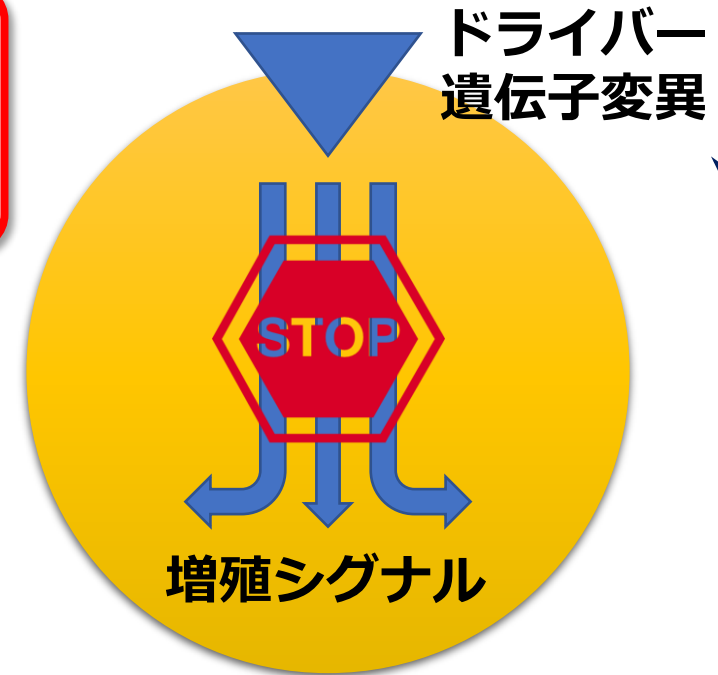
一般的ながんが出来る仕組み
タバコなどの有毒物質、紫外線など
により、遺伝子の傷が蓄積

↓
がん細胞に変化



タバコも吸わない
酒も飲まない
悪いことしていないのに
なんで肺がんになるの？

遺伝子変異に基づく発がん
たまたま出来た遺伝子の変化が
細胞に“増えろ”“生きろ”という
命令を出し続けることで
がん細胞に変化してしまう



分子標的薬

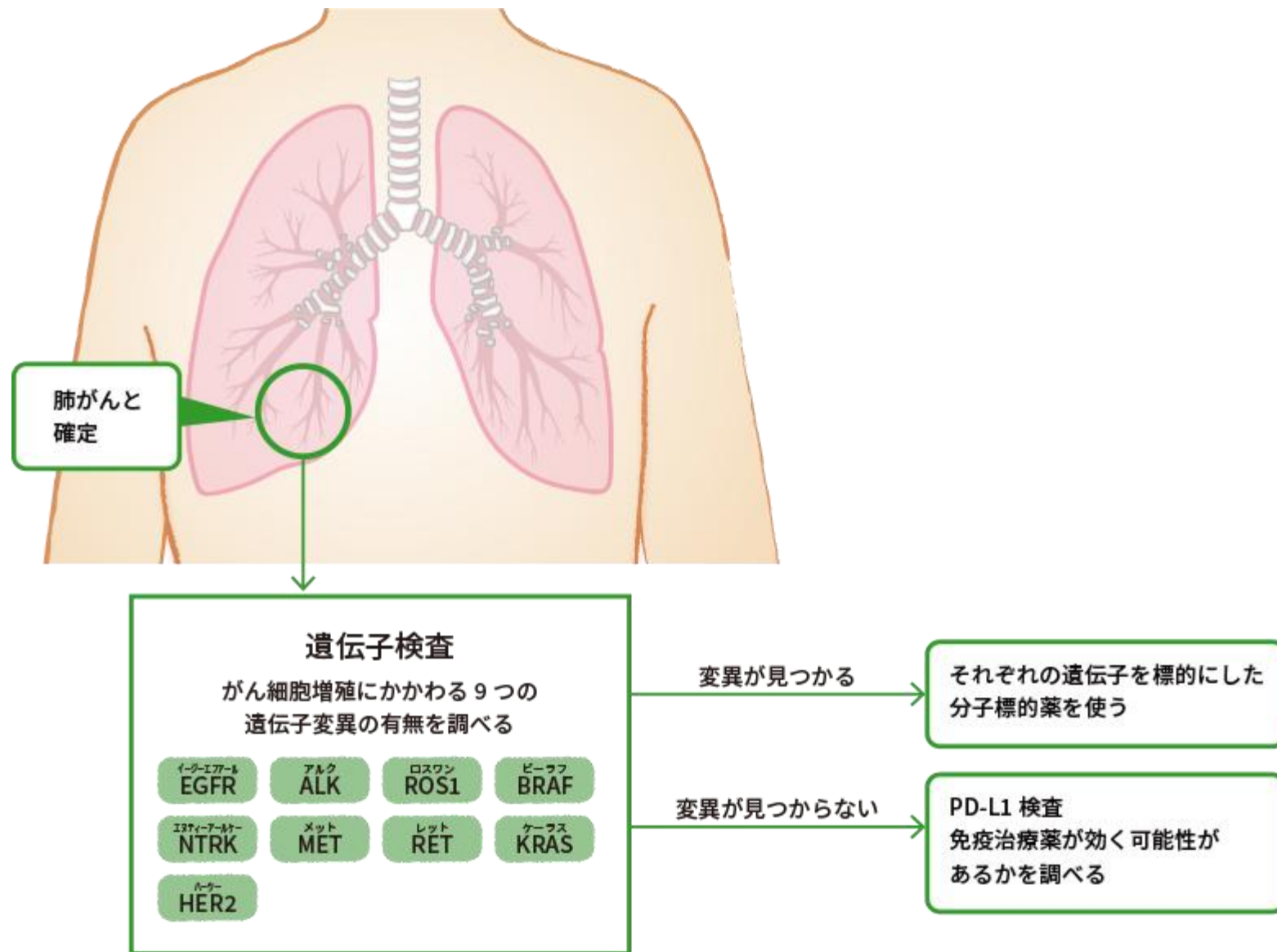
～ドライバー遺伝子より産生されるたんぱく質を標的～



本日の内容

1. 肺がんってどんな病気？
2. がんと遺伝子について
- 3. 遺伝子検査の実際**

肺がん（特に非小細胞肺がん）と診断された時の検査



肺がんで使用される主な遺伝子パネル検査（診断時）

Amoy
オンコマイン
コンパクトパネル
MINTs
と 4 種類

それぞれ、
11遺伝子
46遺伝子
8遺伝子
11遺伝子
が調べられる

	AmoyDx	オンコマインDxTT	肺がんコンパクトパネル	MINTs
検査原理	リアルタイムPCR法	NGS法（アンプリコン法）	NGS法（アンプリコン法）	NGS法（アンプリコン法）
解析対象遺伝子数（CDx対象）	11遺伝子（7遺伝子）	46遺伝子（7遺伝子）	8遺伝子（7遺伝子）	11遺伝子（3遺伝子）
CDx対象遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, BRAF
参考情報遺伝子	HER2, NTRK1/2/3	NTRK1/2/3 (承認された対象薬剤のない遺伝子) ABL1, AKT1, AR, AXL, CDK4, CTNNB1, DDR2, ERBB3/4, ERG, ESR1, ETV1/4/5, FGFR1/2/3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1/2, JAK1/2/3, KIT, MAP2K1/2, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PPARG, RAF1, SMO	HER2	ROS1, MET, RET, KRAS, HER2, NTRK1
外注時の検査TAT	4－7日	6－11日	6－12日	11－20日
検査に使用する核酸量	DNA ・ 3か月以内：67.5ng ・ 3か月-1年以内：90ng ・ 1-2年以内：112.5-135ng RNA：120-1200ng (吸光度法)	DNA：10ng RNA：10ng (蛍光法)	DNA：10ng RNA：10ng (DNA:蛍光法, RNA:吸光度法)	DNA：10ng RNA：10ng (蛍光法)
提出する未染標本（5μm）	FFPE検体：5-10枚 僅少検体：10-20枚（1.5mm ² 以下）	手術検体：2枚 生検検体：10枚 僅少検体：15-20枚（2x2mm以下）	手術検体：2-5枚 生検検体：5-10枚 僅少検体：15-20枚（2x2mm以下）	FFPE検体：10枚 僅少検体：15-20枚（2x2mm以下）
細胞診検体の扱い	細胞ペレット、セルブロック等	細胞ペレット、セルブロック等	GM管等	核酸保存溶液
腫瘍細胞含有割合	20%以上	30%以上	5%以上	10%以上
遺伝子変異の最小検出感度（LOD）	1%	4.4－7.49%	0.1－0.54%	1.41－1.55%

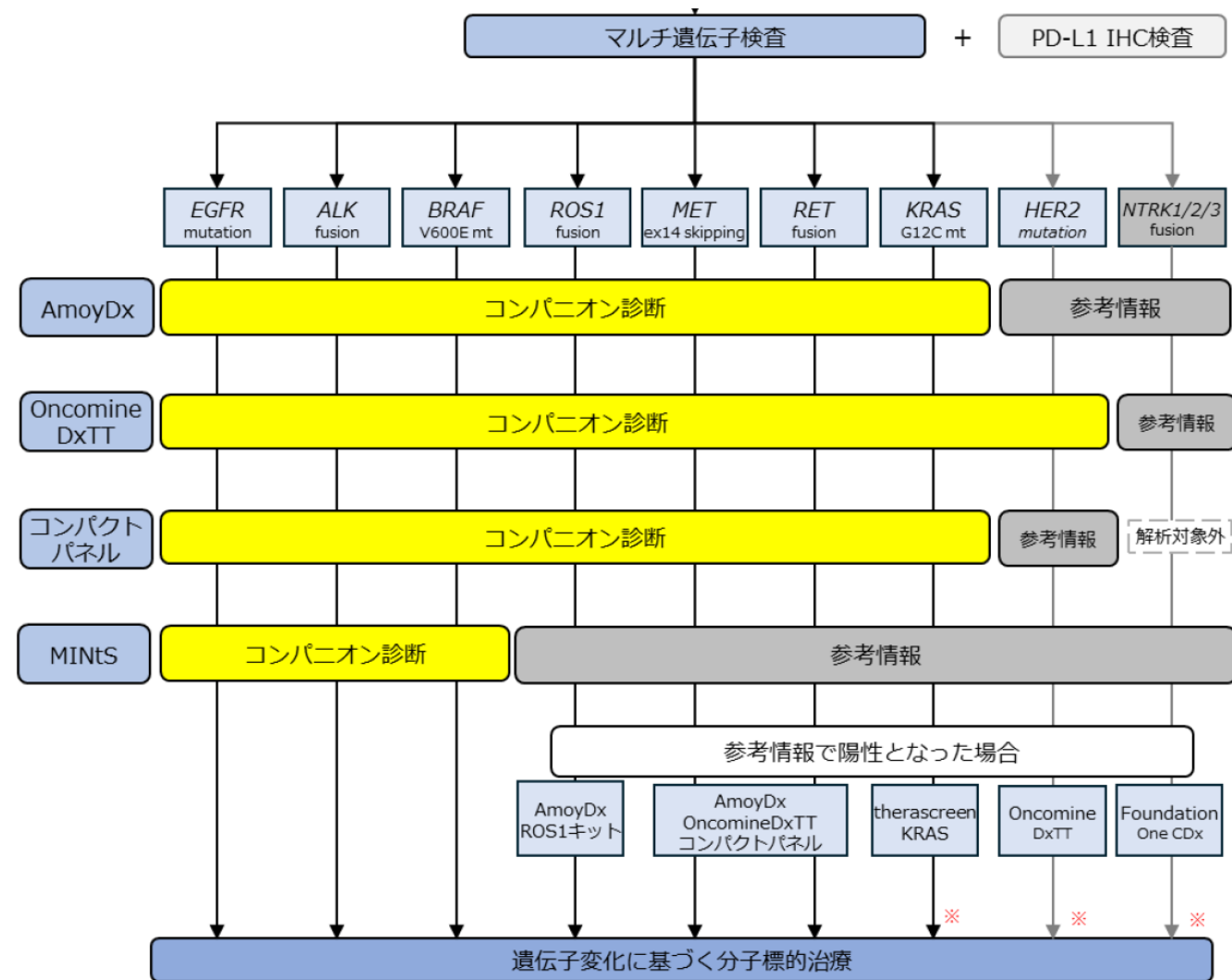
肺がんで使用される主な遺伝子パネル検査

	AmoyDx	オンコマインDxTT	肺がんコンパクトパネル	MINtS
検査原理	リアルタイムPCR法	NGS法 (アンプリコン法)	NGS法 (アンプリコン法)	NGS法 (アンプリコン法)
解析対象遺伝子数 (CDx対象)	11遺伝子 (7遺伝子)	46遺伝子 (7遺伝子)	8遺伝子 (7遺伝子)	11遺伝子 (3遺伝子)
CDx対象遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, BRAF
		NTRK1/2/3 (承認された対象薬剤のない遺伝子)		

➤ 対応するドライバー遺伝子、結果が得られるまでの時間、必要とされる検体の質・量が若干異なる。

	RNA : 120-1200ng (吸光度法)	(虫元法)	(DNA:虫元法, RNA:吸光度法)	(虫元法)
提出する未染標本 (5μm)	FFPE検体 : 5-10枚 僅少検体 : 10-20枚 (1.5mm ² 以下)	手術検体 : 2枚 生検検体 : 10枚 僅少検体 : 15-20枚 (2x2mm以下)	手術検体 : 2-5枚 生検検体 : 5-10枚 僅少検体 : 15-20枚 (2x2mm以下)	FFPE検体 : 10枚 僅少検体 : 15-20枚 (2x2mm以下)
細胞診検体の扱い	細胞ペレット、セルブロック等	細胞ペレット、セルブロック等	GM管等	核酸保存溶液
腫瘍細胞含有割合	20%以上	30%以上	5%以上	10%以上
遺伝子変異の最小検出感度 (LOD)	1%	4.4-7.49%	0.1-0.54%	1.41-1.55%

遺伝子パネル検査とドライバー遺伝子の対応



※：分子標的薬は二次治療以降で投与可能

多くの遺伝子パネル検査で9遺伝子をカバー出来ているが、その結果をもってすぐに分子標的薬を使って良いわけではない、、、

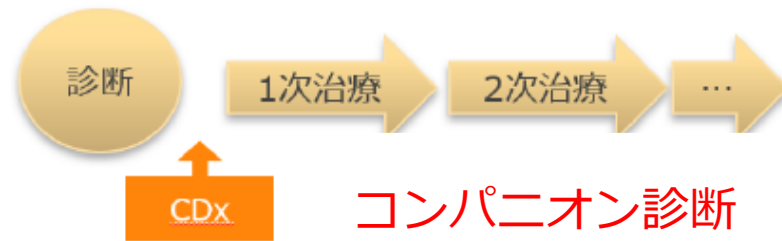
遺伝子パネル検査のレポート例

SRL Communication for Health		遺伝子検査報告書		0613-0618 030-03000-00-02920	
氏名 フスト NGS15		性別 年齢 才		病院名 エスアール&エル LUSTER HP	
性 別 年齢 才		カルテNo.		担当医 先生	
採取日		材料 ツシキ		科名 入院 外来	
受付日 06年06月13日		受付No. 730015		病棟	
報告日 06年09月30日		検査No. 95530003		その他No.	
検査項目		肺癌オンコマイン7CDx FFPE DB			
結果		Assay No. 240024 299			
薬剤適応判定補助のための配列変異(コンパニオン診断用)					
遺伝子	変異名	結果	備考		
BRAF	BRAF V600E	陰性			
EGFR	EGFR L858R	陽性			
	EGFR Exon19 Deletion	判定不能	DNA増幅不十分のため判定不能とさせていただきます。		
	EGFR E709X	陰性			
	EGFR G719X	陰性			
	EGFR S768I	陰性			
	EGFR L861X	陰性			
	EGFR T790M	陰性			
ERBB2	HER2 Exon20 Insertion	陰性			
	HER2 その他	陰性			
ALK	ALK融合遺伝子	陰性			
ROS1	ROS1融合遺伝子	陰性			
RET	RET融合遺伝子	陰性			
MET	MET Exon14 Skipping	陽性	Normalized Read Count=0.0563(陽性≧0.0057)		

肺がんにおいては2パターンの遺伝子パネル検査

- コンパニオン診断：

ある遺伝子異常が陽性であれば、承認された有効な治療薬が投与可能になる。



- プロファイリング検査 (CGP)：

標準治療が完了後、更なる治療の可能性を求めて行うもの。治療選択は臨床試験など未承認薬を検討することになることが多い。



プロファイリング検査の種類

	OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム	FoundationOne® CDx	GenMineTOP®	FoundationOne® Liquid CDx	Guardant360® CDx
Tissue/Liquid	組織	組織	組織	血液	血液
費用	560,000円（保険）	560,000円（保険）	560,000円（保険）	560,000円（保険）	560,000円（保険）
コンパニオン診断	○	⊕	△	○	○
体細胞遺伝子	DNA 124	DNA 324	DNA 737 RNA 455	DNA 324	DNA 74
融合遺伝子	13	36	455 (エクソンスキッピング 5)	36	6
生殖細胞系列（二次的所見）	○	×	○	△	△
遺伝子変異量	○	○	○	○	○
マイクロサテライト不安定性	○	○	×	○	○
相同組換え修復機能異常 (LOH score)	×	○（卵巣・卵管・腹膜癌）	×	×	×

治療に結びつく検査であるかどうか、検査の適応があるかどうかは主治医と相談して決めていくことになります

プロファイリング検査のレポート例

3ステップで読む FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル 解析結果レポート

FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT: Chugai Unique ID: TUMOR TYPE: Lung adenocarcinoma REPORT DATE: ORDERED TEST #:

PATIENT: 000001 Lung adenocarcinoma NAME: Not Given DATE OF BIRTH: Not Given SEX: Not Given MEDICAL RECORD #: Not Given

PHYSICIAN: ORDERING PHYSICIAN: Not Given MEDICAL FACILITY: Not Given ADDITIONAL REQUEST: Not Given MEDICAL FACILITY ID: Not Given AUTHORIZED: Not Given

SPECIMEN: SPECIMEN SITE: Not Given SPECIMEN ID: Not Given SPECIMEN TYPE: Not Given DATE OF COLLECTION: Not Given SPECIMEN RECEIVED: Not Given

Companion Diagnostic (CDx) Findings

A companion diagnostic provides essential information for the safe and effective use of a corresponding drug or biological product. This table contains therapies associated with FoundationOne®CDx's MHLW-approved companion diagnostic indications.

GENOMIC FINDINGS	CDx-INDICATED THERAPIES
EGFR exon 19 deletion (E746_A750del)	Alatinib malate Erlotinib hydrochloride Gefitinib Osimertinib mesilate

Tumor Profiling Results

FoundationOne®CDx is MHLW-approved to provide tumor mutation profiling results for oncology patients with solid tumors.

GENOMIC FINDINGS & BIOMARKERS IDENTIFIED

Results reported in this section include genome, linkages and biomarkers that are not associated with any specific therapeutic product. See professional services section for additional information.

Microsatellite status: MS-Stable ¹	EGFR C797S ²
Tumor Mutational Burden: 13.8x/10 ⁶	EGFR exon 19 deletion (E746_A750del)
CDKN2A loss ¹	ERBB2 amplification ¹
CDKN2B loss ¹	NRXN1 amplification ¹
	TP53 R273H ²

¹ Refer to appendix 2 for descriptive information.
² Please refer to appendix 3 for Explanation of Clinical Significance Classification and for notation of unknown significance (Y/N).

POTENTIAL RESISTANCE
While this patient has a CDx-positive finding, a co-occurring alteration identified may confer resistance to a therapy indicated above.

これ以降のページは、医療関係者向けの情報です。
医師はその情報を参考にされています。

ステップ
1

現在の保険診療内で効果が期待できる薬剤名(英語)が書かれています。

メモ お薬の名前:



ステップ
2

ステップ1の薬剤と関係ある遺伝子の変化*(英語)が書かれています。

メモ 遺伝子の変化:



ステップ
3

今回の検査で見つかった遺伝子の変化*がすべて書かれており、医療関係者は、この情報も参考にしながらあなたの治療を考えています。

メモ 遺伝子の変化:



Take home message

- ✓ 肺がんの一部、特に非小細胞肺がんでは、ドライバー遺伝子と呼ばれる遺伝子変化が発生に関わっている。
- ✓ このドライバー遺伝子を標的とした分子標的薬の役割・適応が広がってきており、遺伝子パネル検査の重要性も増してきている。
- ✓ 遺伝子パネル検査には複数の種類が存在し、それぞれの特徴をふまえて用いられている。

ご清聴ありがとうございました

