

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

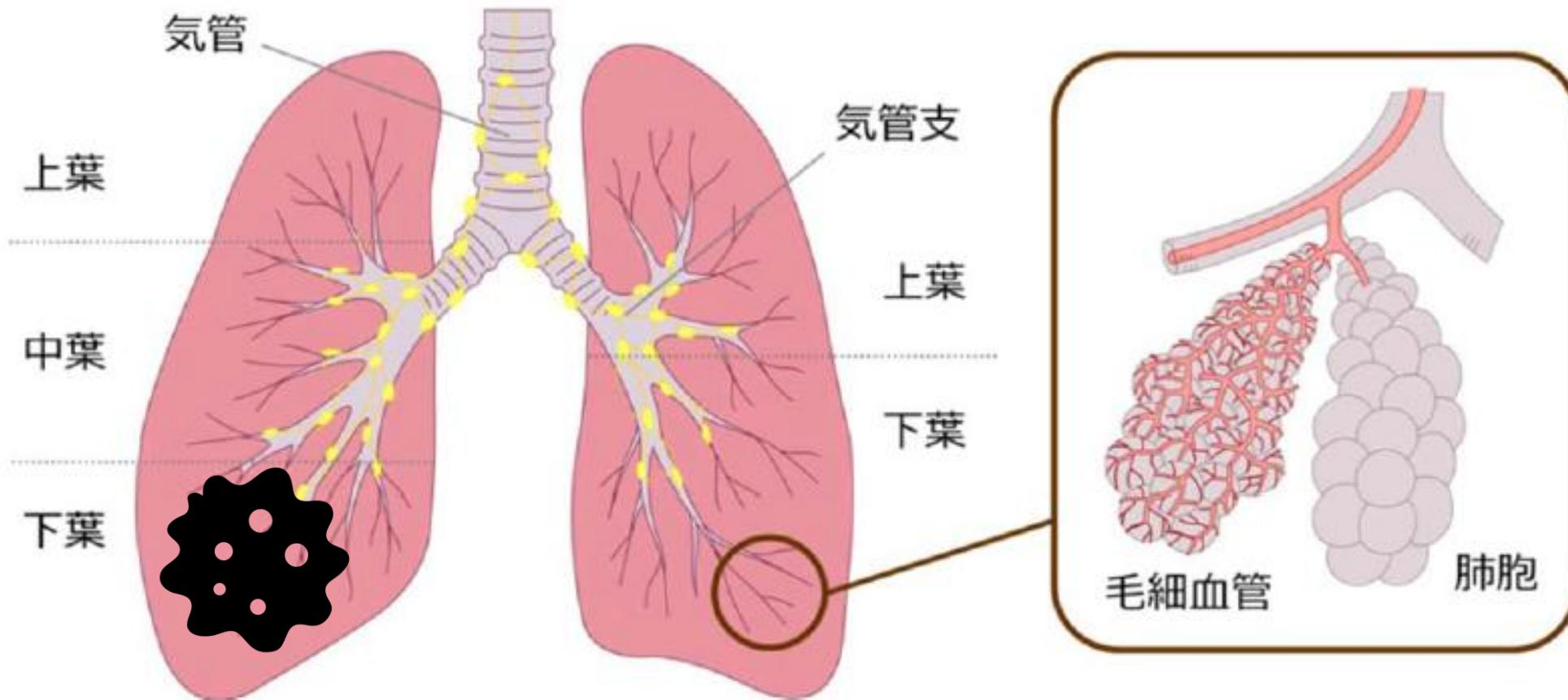
本日の内容

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が多い



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

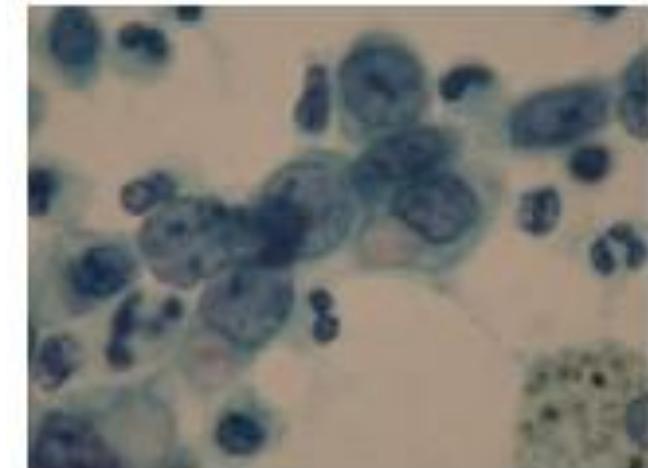
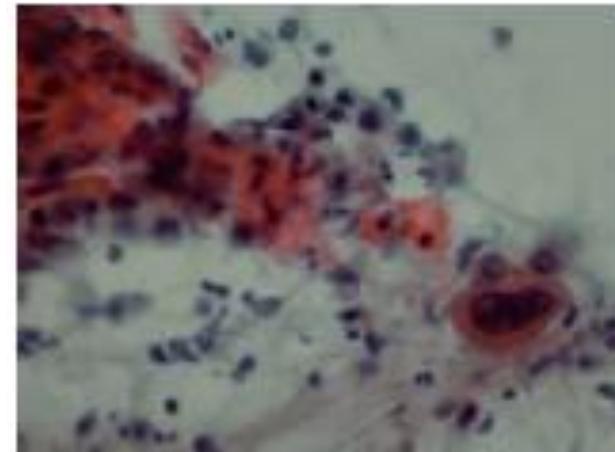
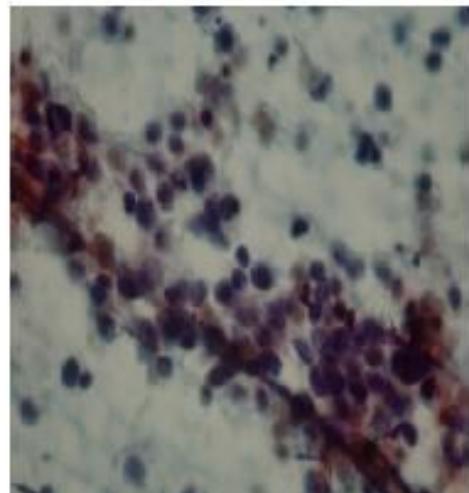
肺癌取り扱い規約 第5版, 金原出版

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

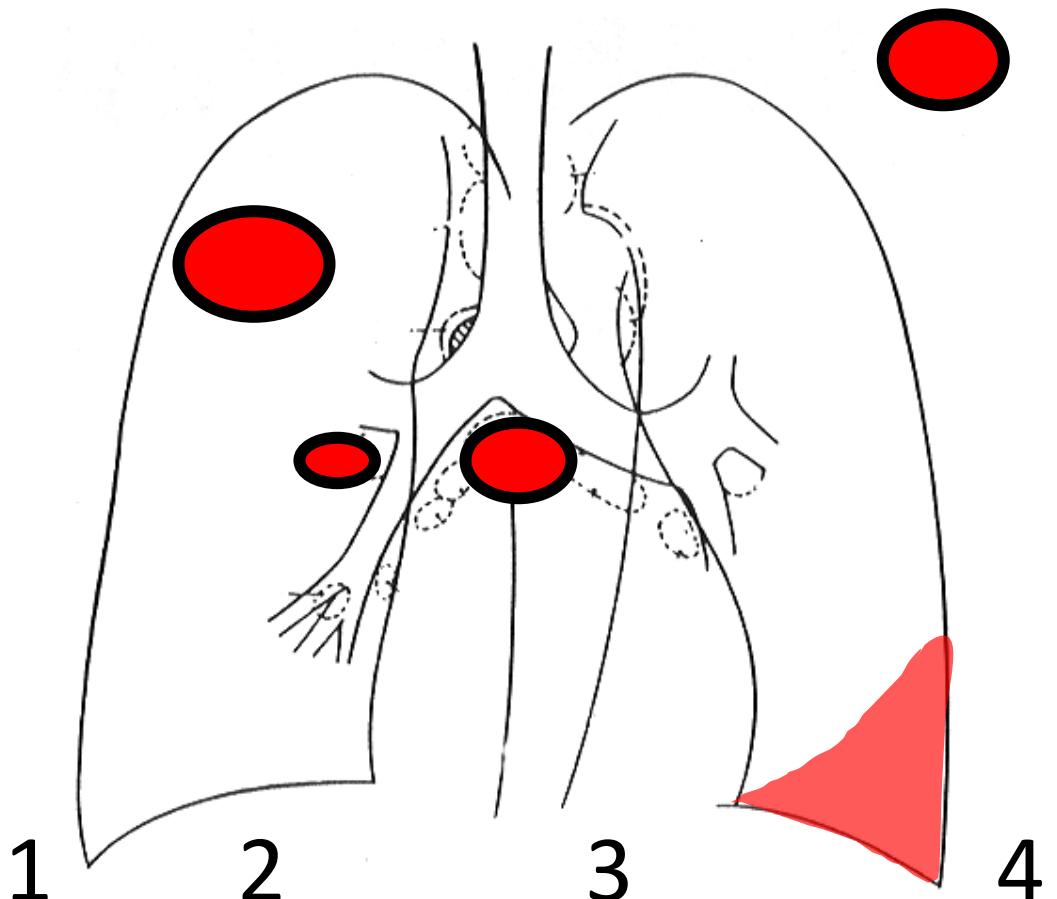
非扁平上皮がん(腺がん)

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口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

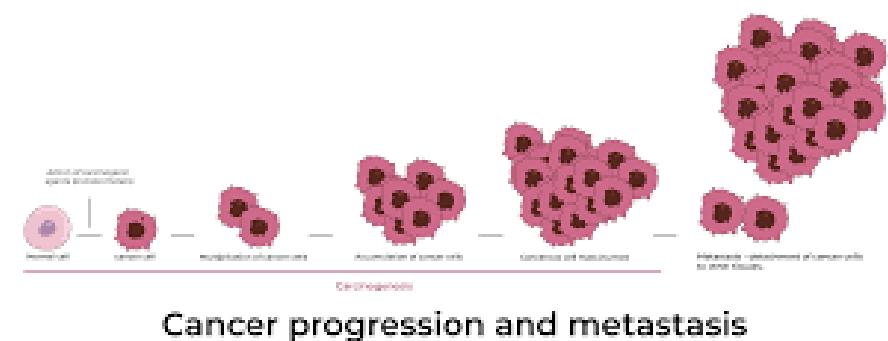
1. 肺がんってどんな病気？
2. がんと遺伝子について
3. 遺伝子検査と分子標的薬の実際

“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

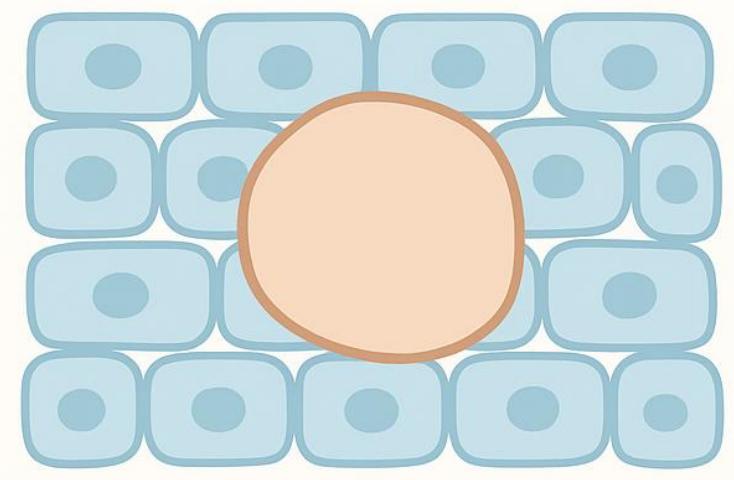
1. 細胞の成長と分裂に関する制御を無視して増殖する (=増殖)
2. ほかの細胞の領地に侵入する (=浸潤、転移)



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

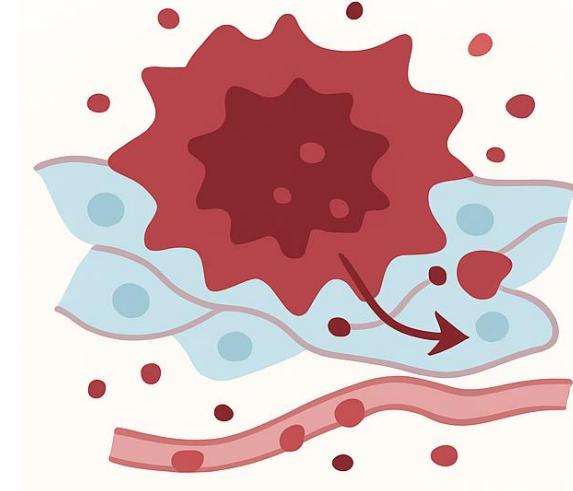
押しのけるように成長

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



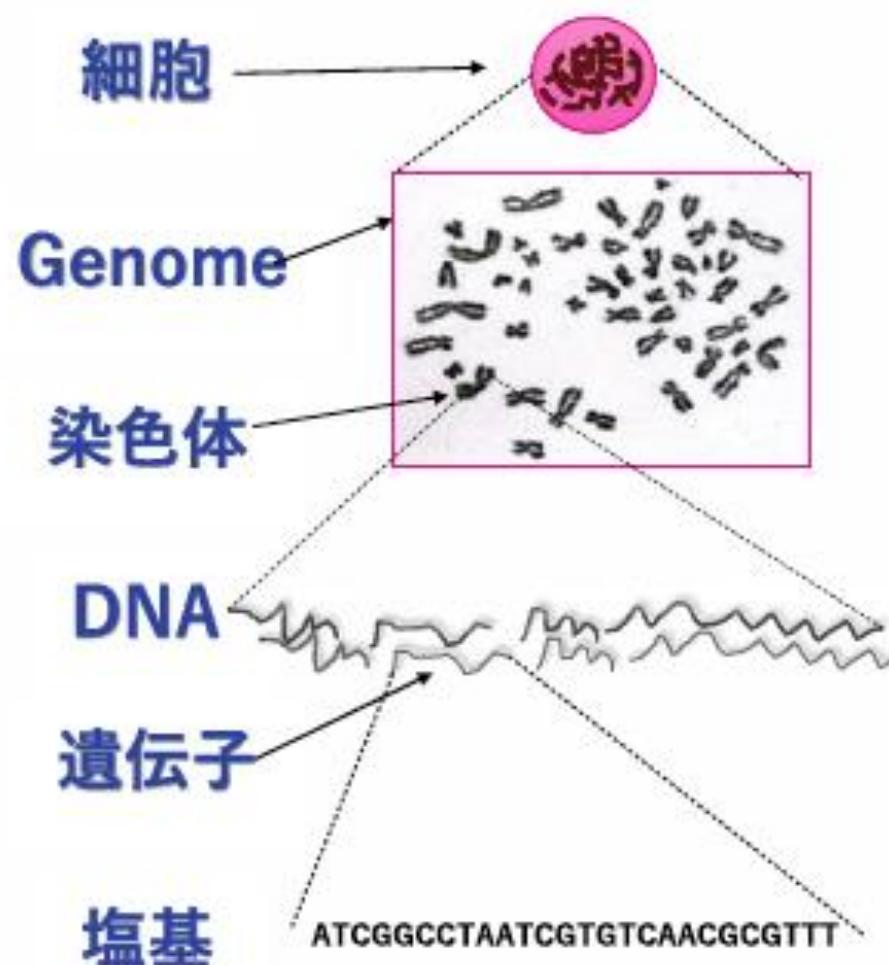
制御不能に早い

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

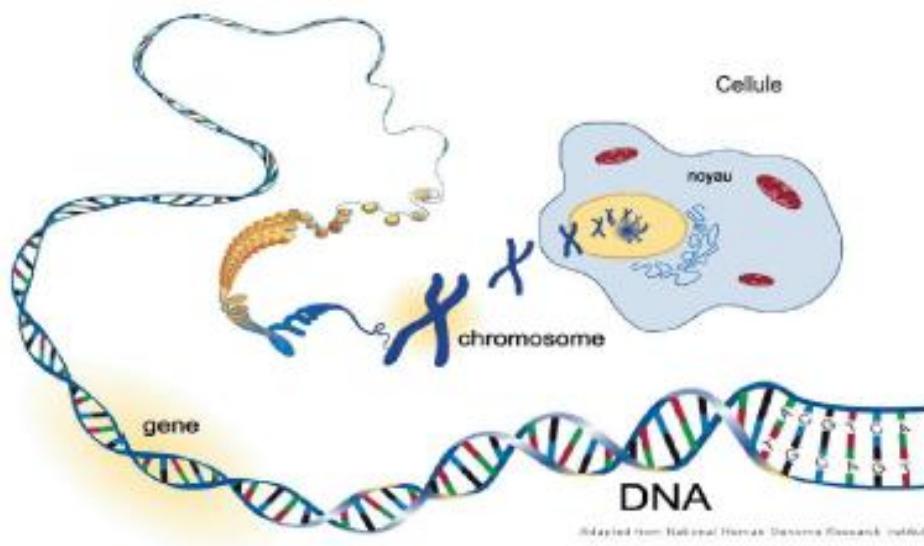
遺伝子と遺伝

遺伝子 (Gene)

物質の名称

ゲノムの一部分

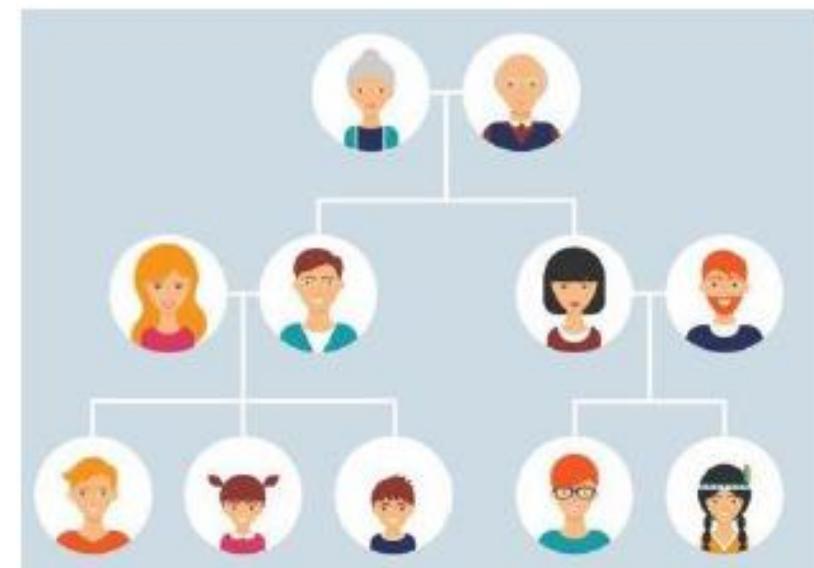
DNAで構成されるRNA・タンパクの設計図



遺伝 (Heredity)

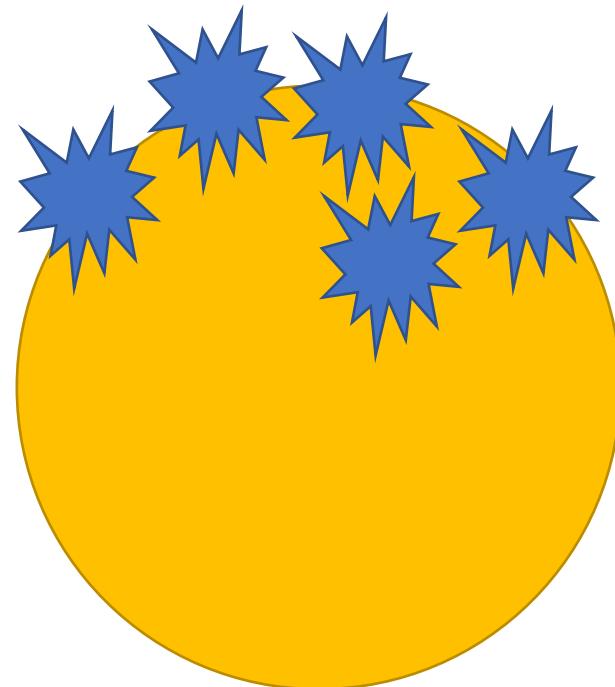
現象をあらわす言葉

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

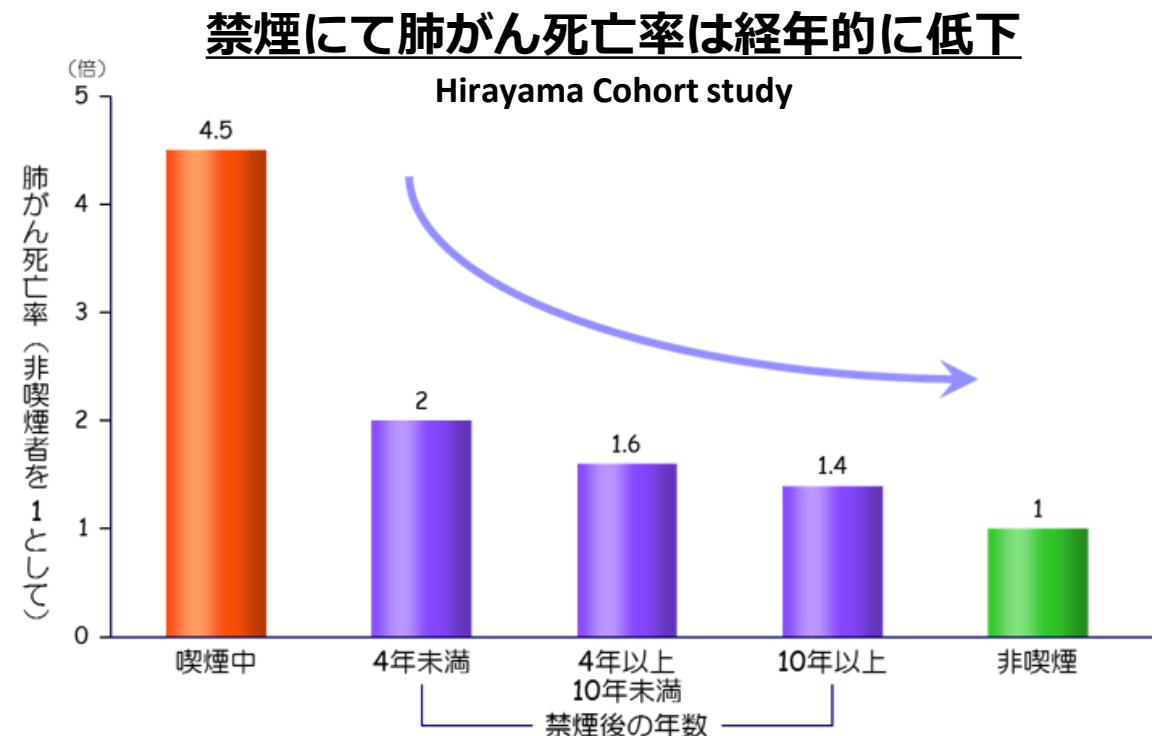


そもそも肺がんってなぜできるの？

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



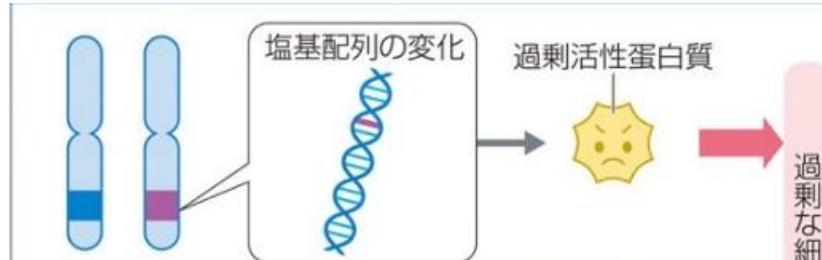
タバコは肺がんの最も重要なリスク
治療が開始された後も
様々なリスクを上昇させます



遺伝子の変化の種類

変異

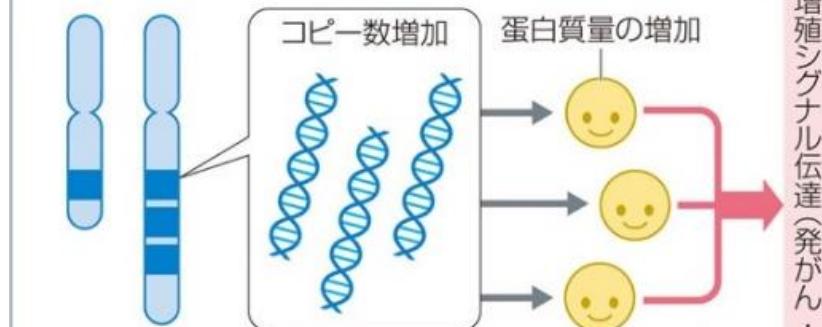
遺伝子のDNA塩基配列が変化し
アミノ酸が変化することで
過剰活性蛋白質が产生



肺癌/EGFR
大腸癌/RAS
など

増幅

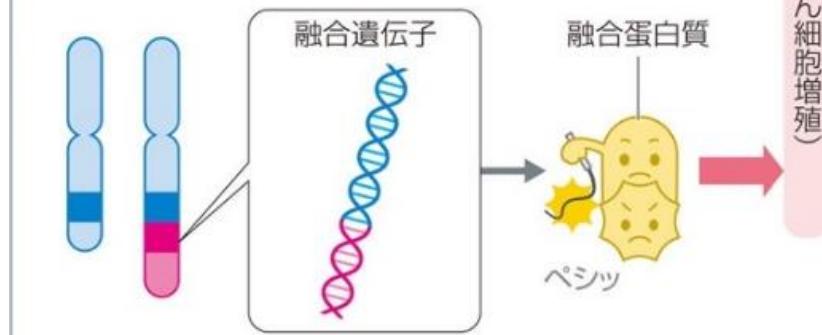
蛋白質は正常であるが
遺伝子のコピー数が増加すること
でシグナルが増強する



乳癌・胃がん/HER2
など

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

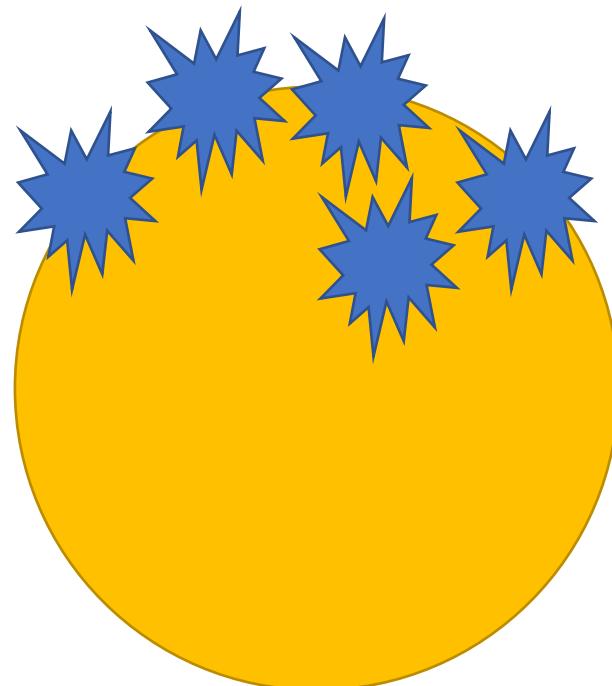


慢性骨髓性白血病
/BCR-ABL
肺癌/EML4-ALK
など

たばこや酒もやらない、でもがんになるのはなぜ？

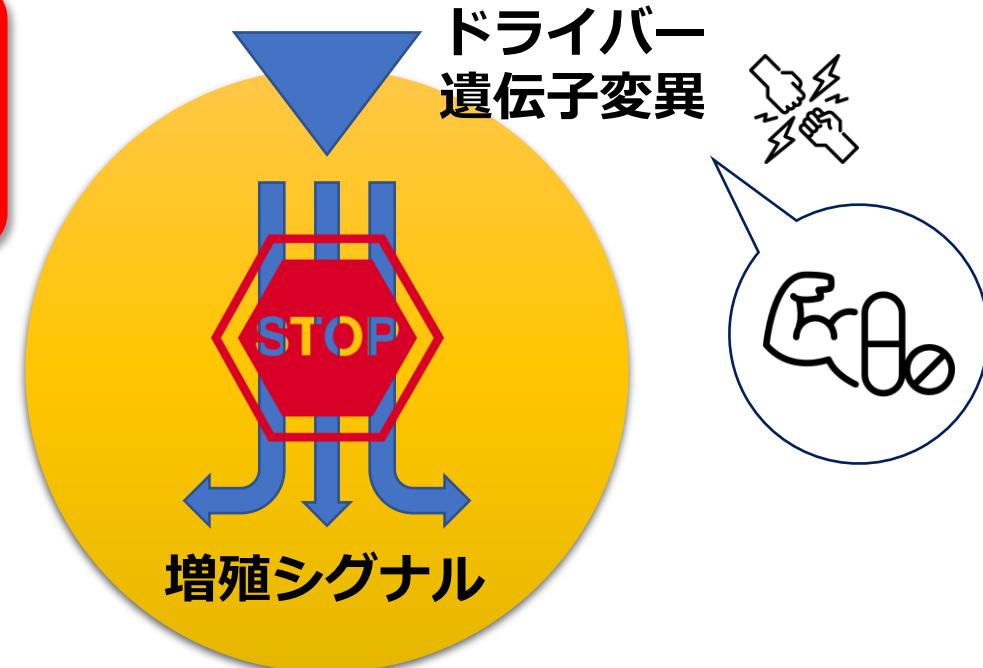
一般的ながんが出来る仕組み
タバコなどの有毒物質、紫外線など
により、遺伝子の傷が蓄積

↓
がん細胞に変化



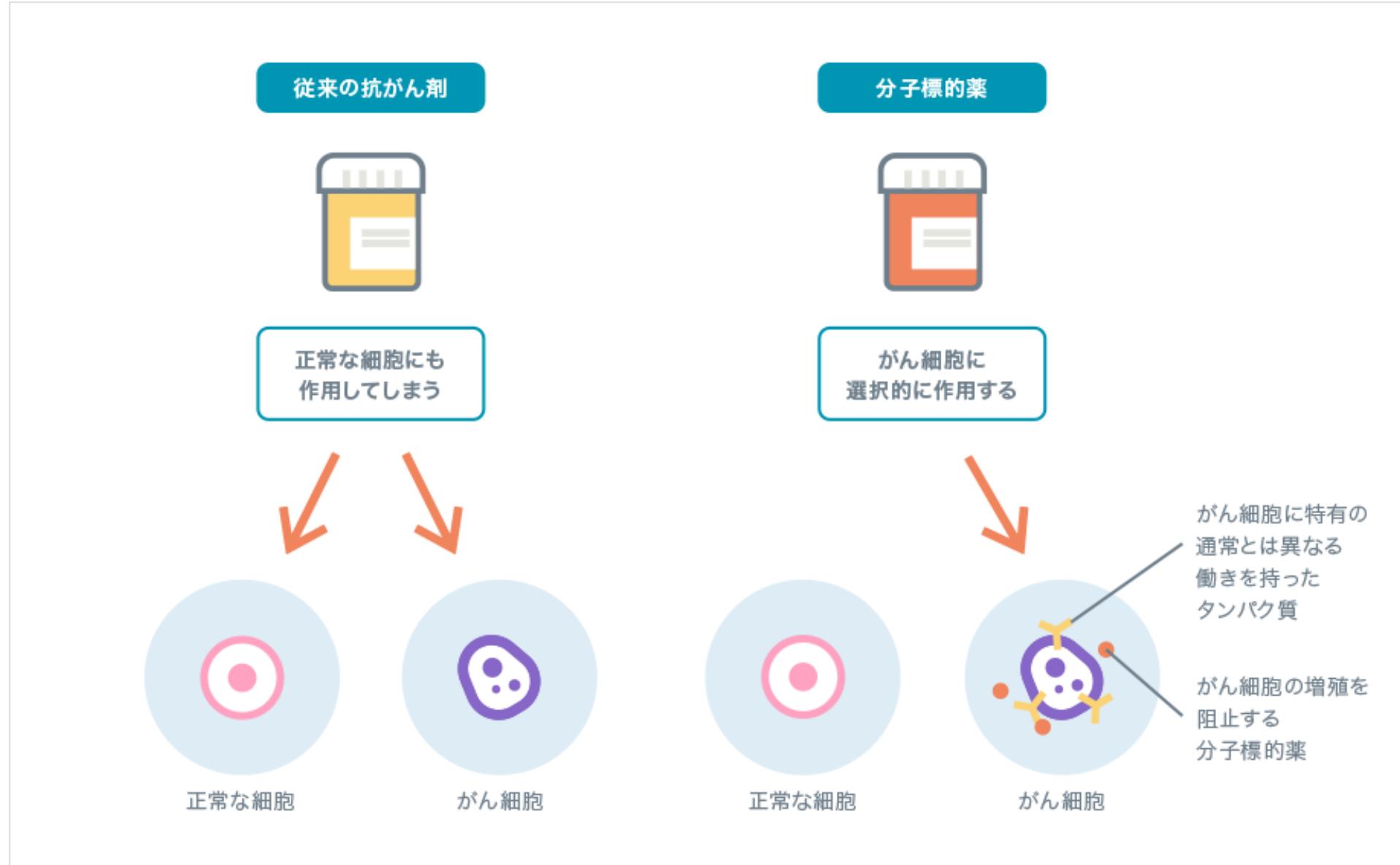
タバコも吸わない
酒も飲まない
悪いことしていないのに
なんで肺がんになるの？

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

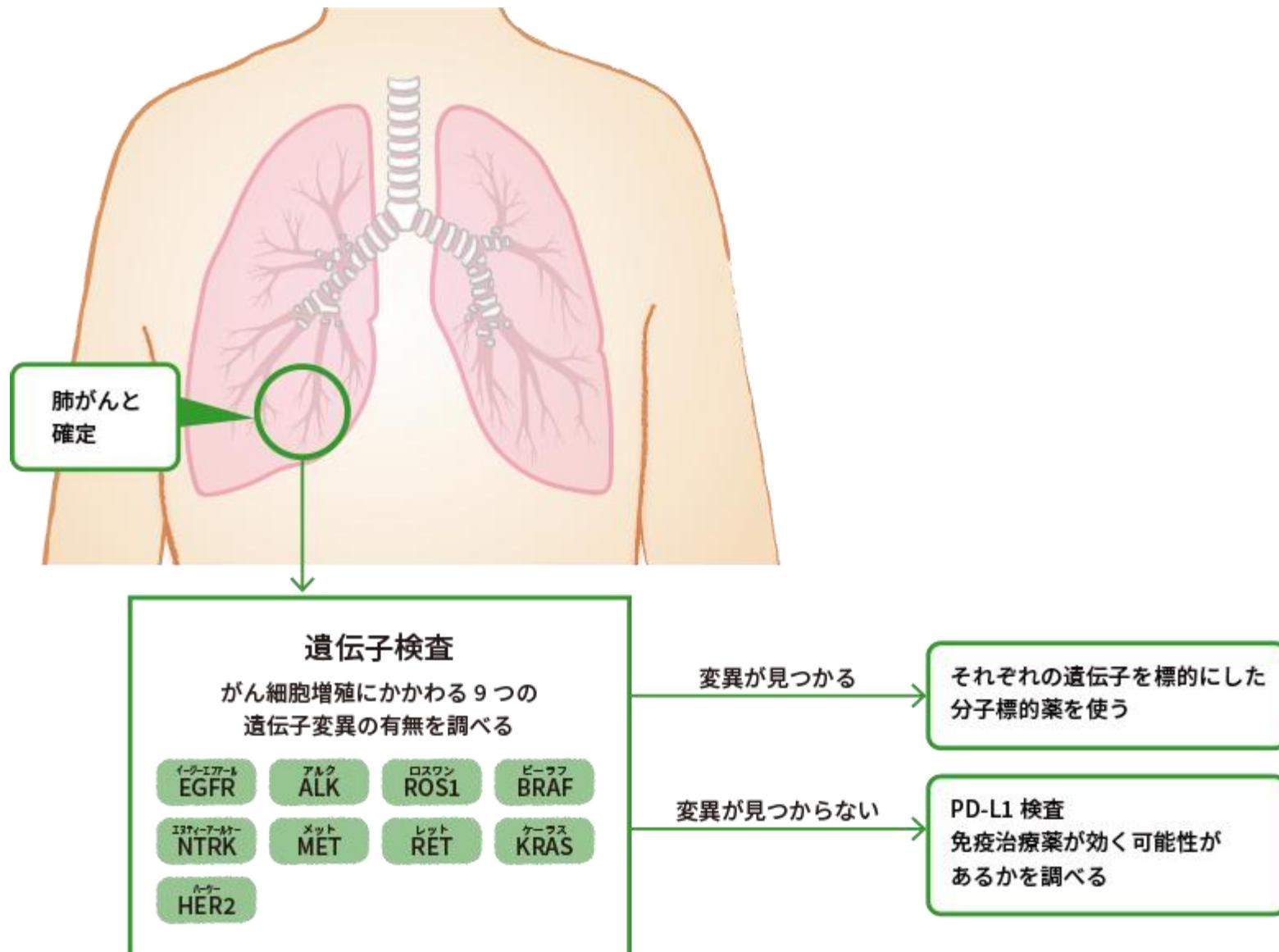
～ドライバー遺伝子より產生されるたんぱく質を標的～



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 (アンブリコン法)	NGS法 (アンブリコン法)	NGS法 (アンブリコン法)
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%

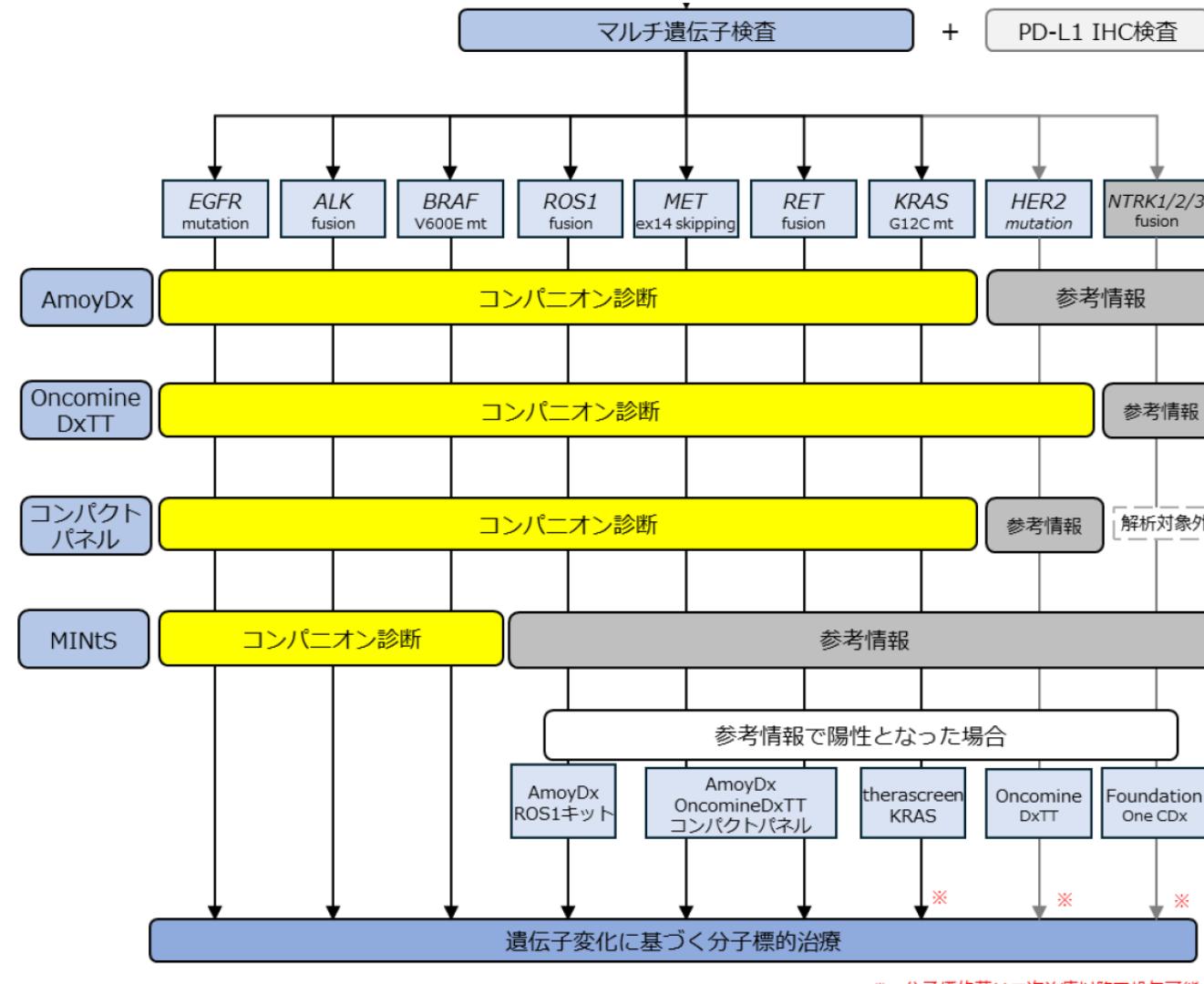
肺がんで使用される主な遺伝子パネル検査

	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、セルプロック等	細胞ペレット、セルプロック等	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



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 テスト.NGS15	性別 女性	年齢 3才	カルテNo.	病院名 エスアール LUSTER HP	担当医 先生
採取日 06年06月13日	受付日 06年06月13日	材料 ソンキ	受付No. 730015	科名 入院 外来	疾様
報告日 06年09月30日			検査No. 9SS30003	その他No.	

検査項目	肺癌オントマイン7CDx FFPE DB			Assay No. 240024 299
結果				
薬剤適応判定補助のための配列変異(コンバニオン診断用)				
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增幅不十分のため判定不能とさせて頂きます。	
	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

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。

お薬の名前:

ステップ 1

ステップ 2

ステップ 3

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。

遺伝子の変化:

メモ

ステップ1・2に該当する情報が無かった場合「No Companion Diagnostic (CDx)
alterations for FoundationOne®CDx were detected.」または「No Companion
Diagnostic (CDx) alterations for FoundationOne®Liquid CDx were
detected. Please consider confirmation with tumor tissue testing, such as
FoundationOne®CDx, if possible.」という文言が記載されます。

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。

遺伝子の変化:

メモ

FoundationOne CDx
Patient: Lung adenocarcinoma
Specimen: Lung adenocarcinoma
Report Date: 2023-01-01
Specimen ID: Chugi Unique ID
Physician: Lung adenocarcinoma
Additional Physician: Not Given
Medical Facility: Not Given
Pathologist: Not Given
Specimen Type: Not Given
Day 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 indicated with FoundationOne®CDx's MHLW-approved companion diagnostic indications.

GENOMIC FINDINGS	CDx-INDICATED THERAPIES
EGFR exon 19 deletion (E746_A750del)	Afatinib maleate 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 genomic findings and biomarkers that are not necessarily conclusive for labeled use of any specific therapeutic product. See professional services section for additional information.

Microsatellite status	M5-Stable ¹
Tumor Mutational Burden	1 Mut/Mb ¹
CDKN2A	loss ¹
CDKN2B	loss ¹
EGFR	CP975 X
EGFR	exon 19 deletion (E746_A750del)
ERBB2	amplification ¹
NKX2-1	amplification ¹
TP53	R270H ²

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。

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

