

「ゲノム医療中核拠点病院機能強化事業」 小児がんゲノム医療の提供について

国立成育医療研究センター
小児がんセンター 小児がんゲノム診療科
加藤元博

小児がん中央機関アドバイザリーボード (2023年3月6日)

小児がんとゲノム医療

- ゲノム検査が広い目的で診療に用いられてきた
 - 治療標的の探索
(例: *BCR-ABL1*陽性ALLに対する*ABL1*阻害剤)
 - 診断分類の補助
(例: 小円形腫瘍で*EWSR1-FLI1*陽性ならユーイング肉腫)
 - 予後予測因子
(例: 神経芽腫で*MYCN*遺伝子の増幅があれば高リスク)
 - 薬剤代謝に関連する多型
(例: *NUDT15*多型により6MP用量調整)

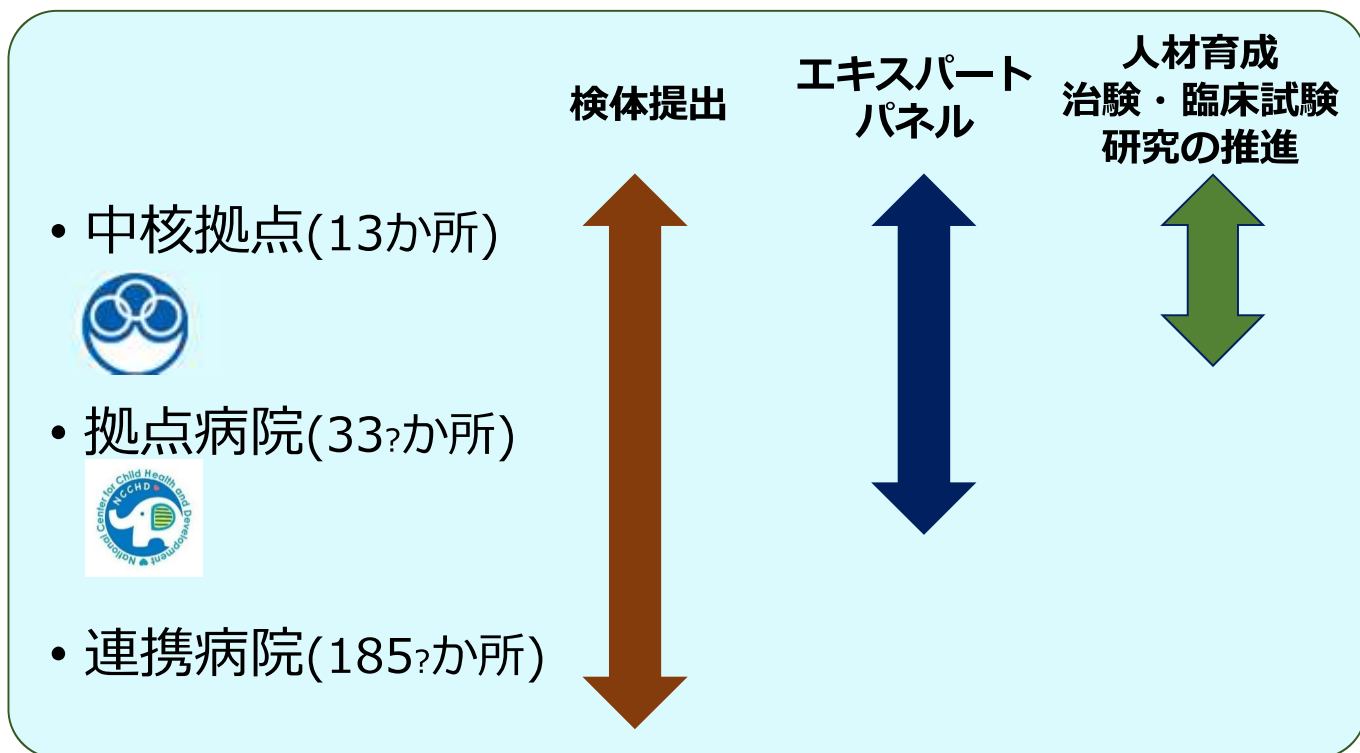


＜小児がんの特性とゲノム医療のコンセプトは一致＞

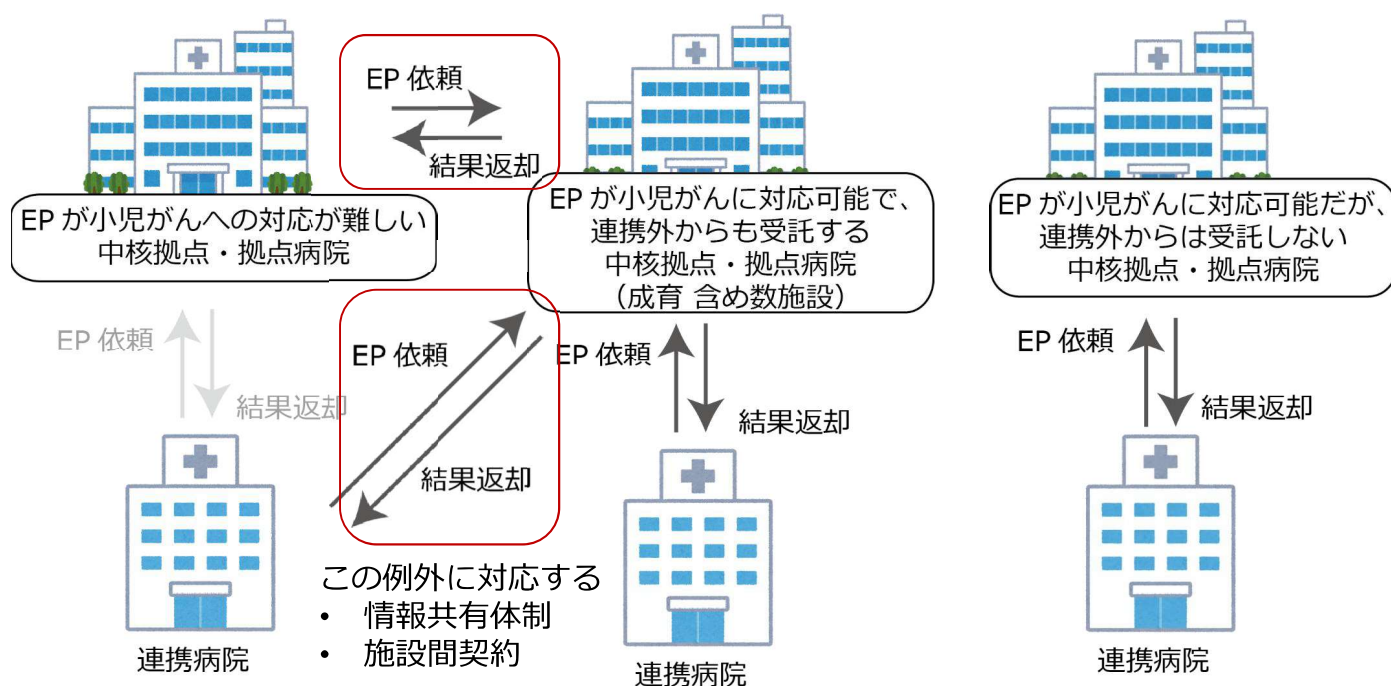
- 希少 (= 最適な治療法がなかなか確立できない)
- 細胞の特性が重要 (ゲノム検査で把握することが有用)
- 晩期合併症に注意 (精密な治療選択が必要)

小児がんはゲノムプロファイリング検査を積極的に考慮

がんゲノム医療提供体制



「小児がん等」への特別対応



成育EPの実際：保険CGP検査

- EP体制
 - 小児外科医・放射線科医も含めたEP構築
- EP実施：95例（2019年12月～2023年2月20日）

	成育	成育以外
2020年	14	10
2021年	21	15
2022年	11	21
2023年	0	3



- TAT（検査提出～レポート返却）
 - 中央値28日
- 特別対応（小児がんのみ依頼）
 - 14施設（+ 1施設）から依頼

成人がんのEPでの主な論点

- 検出されたゲノム異常について
 - 病的意義はあるか（Pathogenic/likely pathogenic）
 - ゲノム異常を根拠とした（バイオマーカーとした）治療選択は提案できるか
 - 保険適用の薬剤
 - 例：胆管がんでFGFR2融合遺伝子 → ペミガチニブ
 - 治験や早期相試験の有無 ⇒ 小児を対象としているか？
 - （T-onlyの検査の場合）germlineに由来する可能性は？
確認検査の推奨は？ ⇒ 小児がん発症を前提とすると？
 - （T/Nペア検査の場合）遺伝的背景としての開示対象か？
- 診断補助としてのゲノム情報の意義は？
- 予後因子としてのゲノム情報の意義は？

小児がんゲノムレポートの例

ゲノム異常		CTNNB1 c.95A>G (p.D32G)
意義		CTNNB1 のエクソン 3 のミスセンス変異が VAF 29.7%で検出されている。CTNNB1 は細胞の分化、増殖において重要な役割を果たす WNT 経路の中心となるβカテニンをコードしている。CTNNB1 のエクソン 3 はβカテニンのユビキチン化における認識配列を含んでおり、ミスセンス変異等によりβカテニンの分解が遅延することで細胞内に蓄積し、WNT 経路の活性化から発がんに至るとされている (PMID 23258168、9250146)。D32G は肝芽腫を含めた多様ながん種で報告されており、病態に関与する異常と考えられる。
診断		肝芽腫の 80-90%で CTNNB1 の異常が認められるため、肝芽腫との病理診断を支持する。ただし、小児期に発症する他の肝腫瘍の中で肝細胞がん、非特定制肝悪性新生物 (HCN-NOS) でも CTNNB1 のみで肝芽腫との診断が確定する。
レベル	Dx2	Pathogenic/likely pathogenicなゲノム異常 ・その意義 ・診断、予後、治療標的 について詳細な解説を作成
予後		肝芽腫はその大部分で CTNNB1 異常の種類 (点変異か欠失かなど) ではなく、予後因子としての臨床的意義は確立していない。
レベル	なし	
治療標的		このゲノム異常をバイオマーカーとしたエビデンスのある治療はなく、このゲノム異常をもとに推奨する治療薬剤や適格となる治験・早期相試験は、現時点ではない。
レベル	E/F	
薬剤到達性		

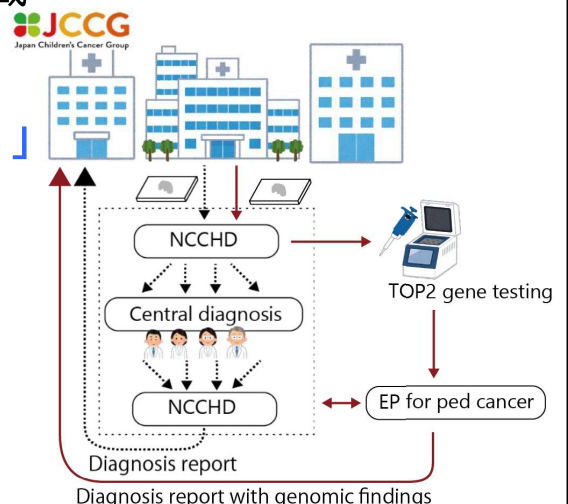
(注：実際の結果を一部改変しています)

小児がんに対するCGP検査の開発

- ・現在承認されているパネル検査は、「成人固形がん」の「治療標的探索」が中心
 - 小児がんでは、治療標的探索だけでなく、「診断補助」「予後予測」でもゲノム検査が有用
 - 構造異常の意義も大きい
- ・JCCG/JSPHO/NCC/NCCHDのWT
 - 小児がんの診療に必要な遺伝子の搭載

➡ **Todai OncoPanel に遺伝子/領域を追加**
「新Todai OncoPanel (TOP2)」

- ・「全国ゲノムプラットフォーム研究」
 - PI：松本公一先生
 - 財源
 - ・JH研究費(鈴木達也先生)
 - ・AMED研究費(加藤元博)



小児がんゲノム医療の課題（＝伸びしろ）

・ 出口戦略の整備

- － 成人では、13.3%が治療薬剤に到達 (Sunami K et al. Can Sci 2019)
- － 小児患者では薬剤に到達できないことも多い
 - ・ 小児がんは希少疾患ばかり＝適応病名に合致しない
 - ・ 小児を対象に含んだ治験は限定的



- ①JCCCG早期相試験委員会での情報共有
- ②治験の下限年齢を下げる運動 (by 小川千登世先生)

－ 小児がん治療の「目的」との不整合

- ・ 現在の分子標的療法の位置づけは「単剤」で「生存期間の延長」
- ・ 小児がんでは、「多剤併用化学療法」で「治癒率の上昇」

小児がんゲノム医療の課題（＝伸びしろ）

- ・ 造血器腫瘍のゲノムプロファイル検査の開発
- ・ ゲノムプロファイル検査⇒全ゲノム解析へ



全ゲノム解析等実行計画（第1版）が策定されましたのでお知らせいたします。

- ▶ [PDF 全ゲノム解析等実行計画（第1版）概要 \[PDF形式：925KB\]](#)
- ▶ [PDF 全ゲノム解析等実行計画（第1版）本文 \[PDF形式：1.2MB\]](#)

全ゲノム解析等実行計画（第1版）が策定されましたのでお知らせいたします。

▶ [全ゲノム解析等実行計画（第1版）概要 \[PDF形式：925KB\]](#)

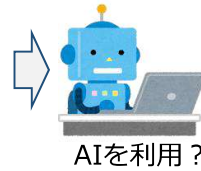
予約および決済・税制の概要

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08564.html（アクセス日 2022年5月25日）

小児がんゲノム医療の課題（＝伸びしろ）

- 人材の育成と体制の整備

- CGP検査が「普通の検査」に
- 小児がんを診療する医師の「必須のスキル」になる
- ゲノム検査を想定した組織採取とプロセッシング
- 広い知識が求められる
- 最新の知識へのupdateも
- 前ゲノム解析による情報の複雑化



- 複雑化した医療を実施するための「チーム」が必要

- 検体の採取・処理・検査提出・結果解釈の体制
- より希少な遺伝性腫瘍への対応
- 患者・社会も含めた議論
- 施設を超え、地域を超えた「オールジャパン」の体制

ONE TEAM

- 国際共同研究による進歩の加速