

小児がんゲノム医療の 現状と課題

加藤元博

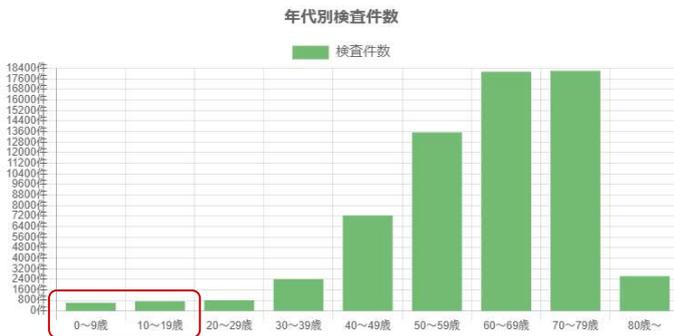
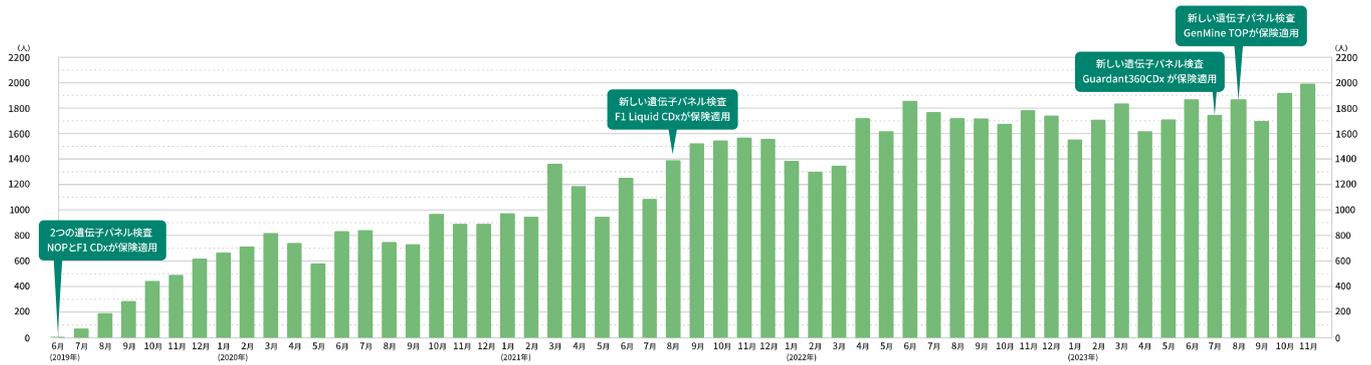
国立成育医療研究センター 小児がんセンター
小児がんゲノム診療科

第10回小児がん中央機関アドバイザリーボード
(2024年3月11日)

- 小児がんゲノム医療の現状
- 小児がんゲノム医療の課題

ゲノムプロファイリング検査の実績

・ 保険診療での検査実績：67,630人(2019年6月1日～2023年12月24日)



- ・ 0.2～0.3%を占める小児がん患者に約2.5%の検査が実施されている
- ・ 小児がんに関与性の高いCGP検査の実装により、さらに小児がんの検査実施は増える可能性も

新たながんゲノムプロファイリング検査

・ 承認されているCGP検査

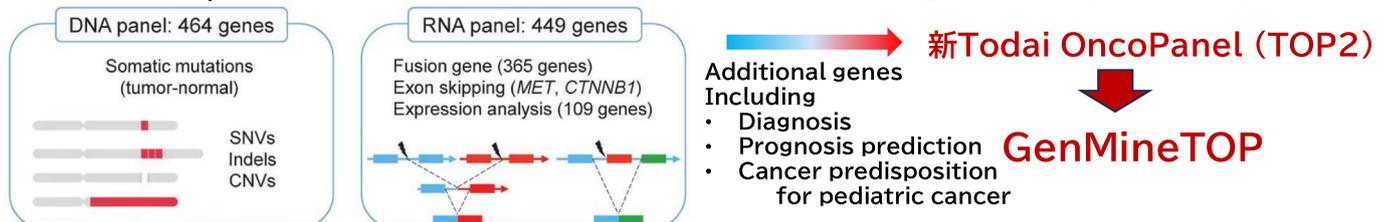
- Foundation One CDx/Liquid: 324 genes (T-only)
- オンコガイドNCCオンコパネル: 124 genes (T/N-paired)
- Guardant360 CDx: 74 genes (T-only)



- ・ 診断や予後予測に有用な遺伝子？
- ・ 遺伝性腫瘍を想定した遺伝子？
- ・ 構造異常やコピー数変化/アレル不均衡をより正確に検出

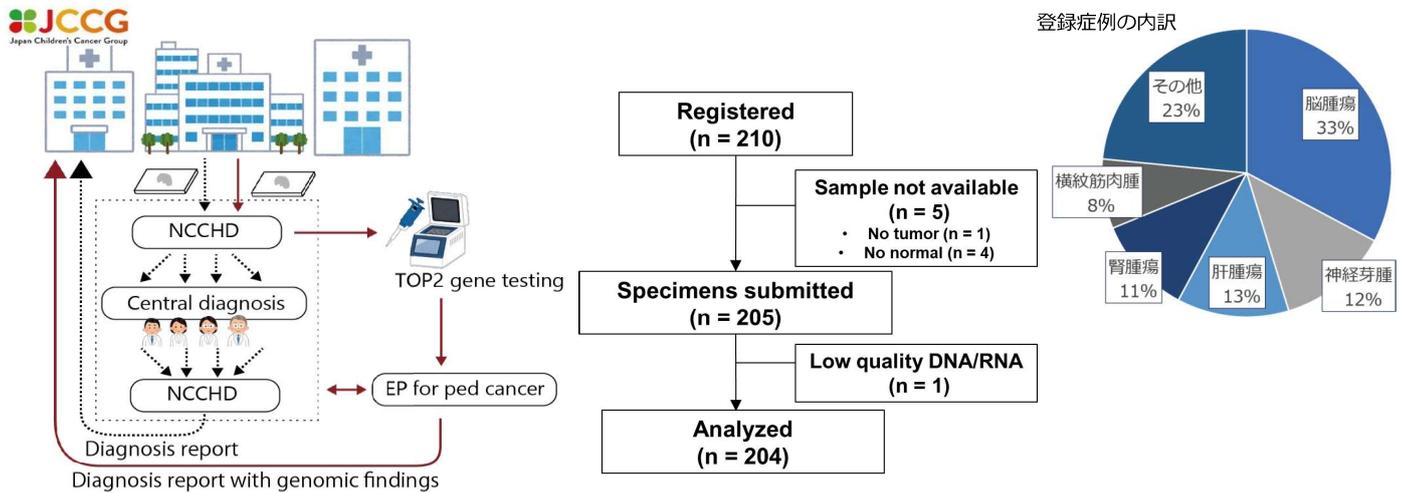
・ **Todai OncoPanel** (Kohsaka S et al. Cancer Sci 2019, Kage H et al. Cancer Sci 2023)

- DNA/RNAパネル+コピー数異常・アレル不均衡を検出するプローブ追加



小児がんゲノム医療の全国プラットフォーム研究 (JCCG-TOP2)

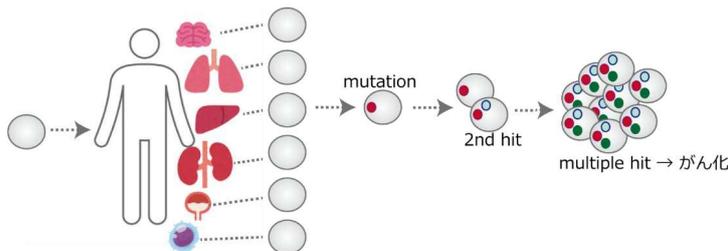
- TOP2を全国の小児がん施設で実施してみる
 - 検体を準備して提出し、結果を解釈する一連の過程を確認
 - 次世代の「小児がんゲノムEP構成員」の育成



研究代表者: 松本公一先生
 研究事務局: 加藤元博/田尾佳代子先生
 財源: JH研究費(鈴木班)、AMED研究費(加藤班)

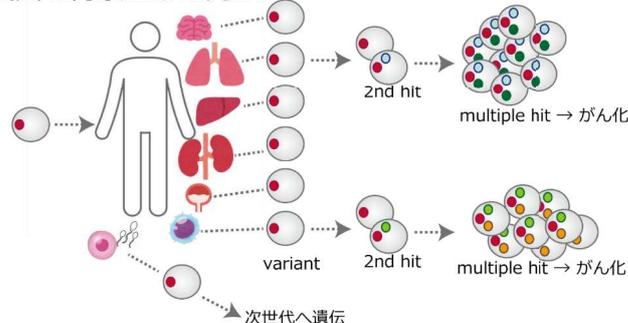
がん発症と関連する遺伝的背景

Somatic 変異のみによる発がん



- すでに最初のゲノム変化があるため、
- がん発症 **リスク (確率)** が高い
 - 二次がんの **リスク** にもなりうる
 - 家族性腫瘍になりうる

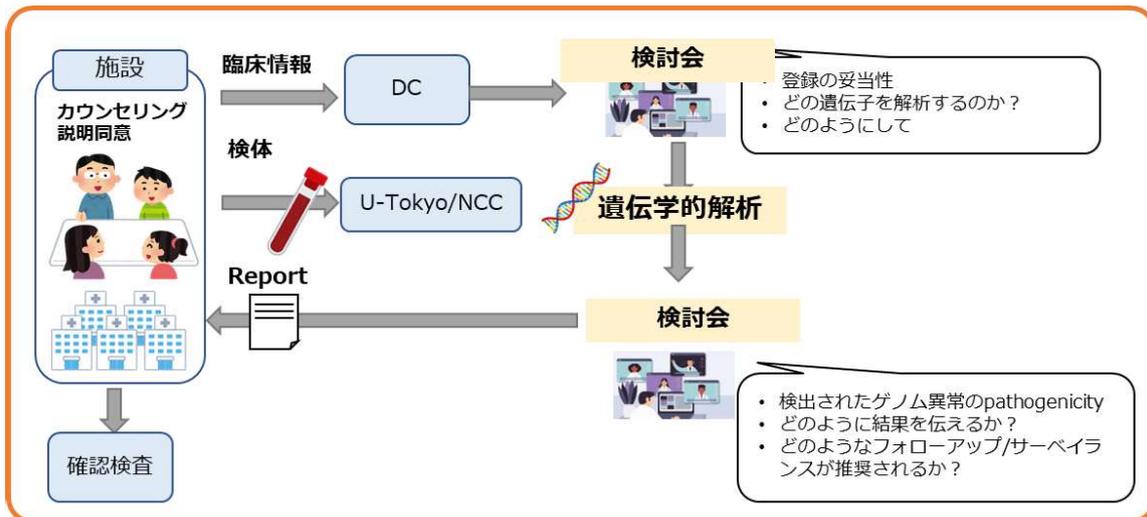
Germline 変異を背景とした発がん



例) Li-Fraumeni症候群 ⇨ いずれも、「稀な例外」
 遺伝性網膜芽細胞腫

- 多数の遺伝子を検査すると、「遺伝性腫瘍」が見つかる
 - 少なくとも小児がん発症者の5~10%が「遺伝性腫瘍となりうるゲノム異常」を持つ
 - がんの家族歴が「ない」ことも多い、特殊な病型でないことも多い
 - 成人がんでも見つかる

小児遺伝性腫瘍レジストリの意義と実行可能性を探索するための 前方視的観察研究(JCCG-pCPS21)



- Cancer predispositionの（疑いがある）小児患者のレジストリを構築し、遺伝学的検査の意義と必要性を探索する。

(中野嘉子先生[研究事務局]作成)

• 小児がんゲノム医療の現状

• 小児がんゲノム医療の課題（伸びしろ）

ゲノム医療は特別？

- 「がんゲノム医療できますか？」
 - ゲノム検査を治療に利用することは、以前から行っていた
 - 診療に重要な遺伝子は、様々な方法ですでに検査ができています
 - これまでは、一つ一つ検査をしていたので、たいへん（時間がかかる）
 - 多くは検査会社の検査ではなく、研究として解析
 - 品質（精度）が管理できていない
 - 研究費で支出していた（医療なのに、研究？）
 - 解析してくれる先生が引退したらできない（かも）
 - ゲノム研究の進歩により解析対象の遺伝子が激増している
 - 例：小児の神経膠腫の診断分類のために解析が必要な遺伝子：
 - *IDH1*、*IDH2*、*TP53*、*ATRX*、*CDKN2A/2B*、*MYB*、*MYBL1*、*BRAF*、*FGFR1*、*H3F3A*、*NTRK1*、*NTRK2*、*NRKT3*、...

• 「より効率的に、安定してゲノム検査ができる」が“ゲノム医療”

- たくさんの遺伝子の解析結果が速やかに得られる
- 詳細なゲノム情報に基づき正確な診断と予後予測ができる

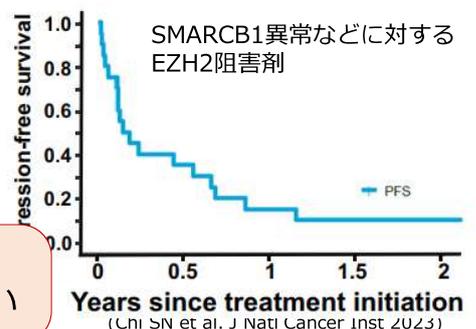


ゲノム医療は万能？

- 治療標的になるゲノム異常が見つかったとしても、
 - 薬剤アクセスが十分でない：未承認薬・適応外薬
 - そもそも、希少な小児がんで新規薬剤が「有効」で「安全」であることを検証（承認に求められる程度で）するのはしばしば困難
- ただし、それのみで治癒できるような「特効薬」ではないことも多い
 - 単剤では「いったん縮める」や「大きくなるのを遅くする」が限界のものがほとんど

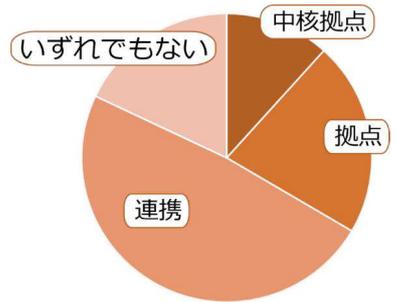
- 既存の抗がん剤治療と比較する
「標準治療終了後」となっている理由はここにある
- 患者の状況と治療の目的に応じた選択を

- 治療選択が増えることはとても重要
- 有効な薬剤では「既存治療に組み込む」も目指したい



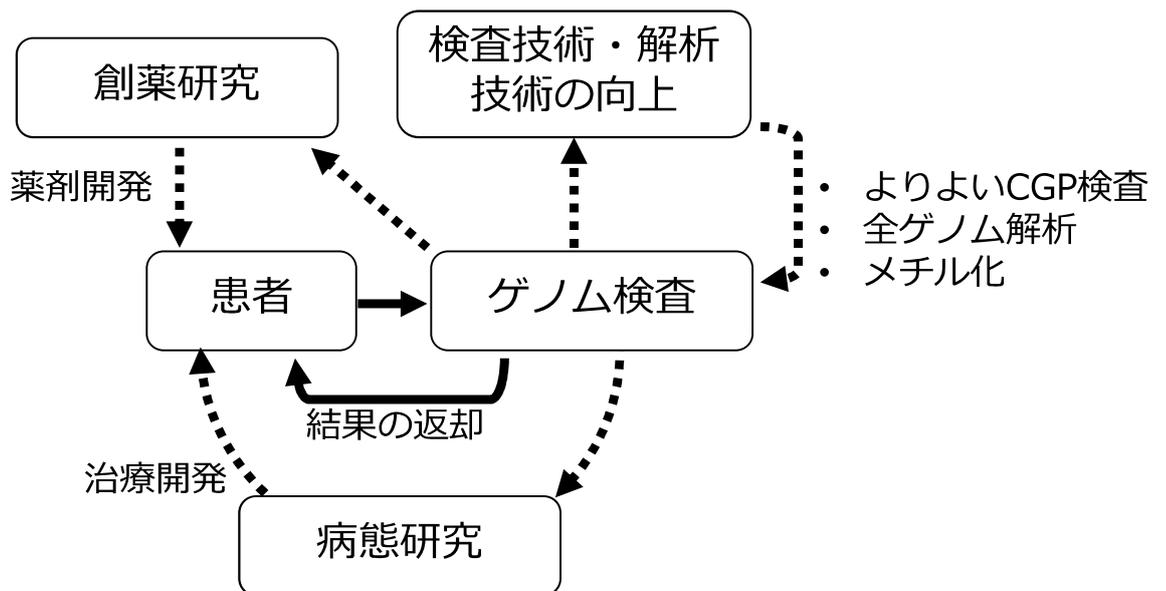
検査の適応と体制

- 現在のゲノムプロファイリング検査の対象は「再発・難治」が中心
 - 診断補助や予後予測にも有用なら、診断時から検査をしたい
⇒3学会合同ガイダンスでは小児がんは「診断時から考慮する」
- 出検はがんゲノム医療中核/拠点/連携病院に限られる
 - 診断時から検査の対象 = すべての小児がん診療施設で検査したい
 - 「がんゲノム医療提供体制」と「小児がん診療体制」の不一致
⇒品質を保証しつつ、広く出検できる枠組みに
 - ただし、結果を解釈する連携体制が必要
⇒小児がんに対応可能なEPを特別対応で利用
- 現行のゲノムプロファイリング検査は、外来のみ
 - 小児がんの多くは入院治療・・・
- 検査の加算は合計56000点
 - 情報量が増えたCGPの処理にかかるEP負荷
(造血器腫瘍パネルでさらに顕著に)



日本小児がん研究グループ (JCCG) 病院会員Aの施設での診療患者内訳

ゲノム医療は進歩を続ける

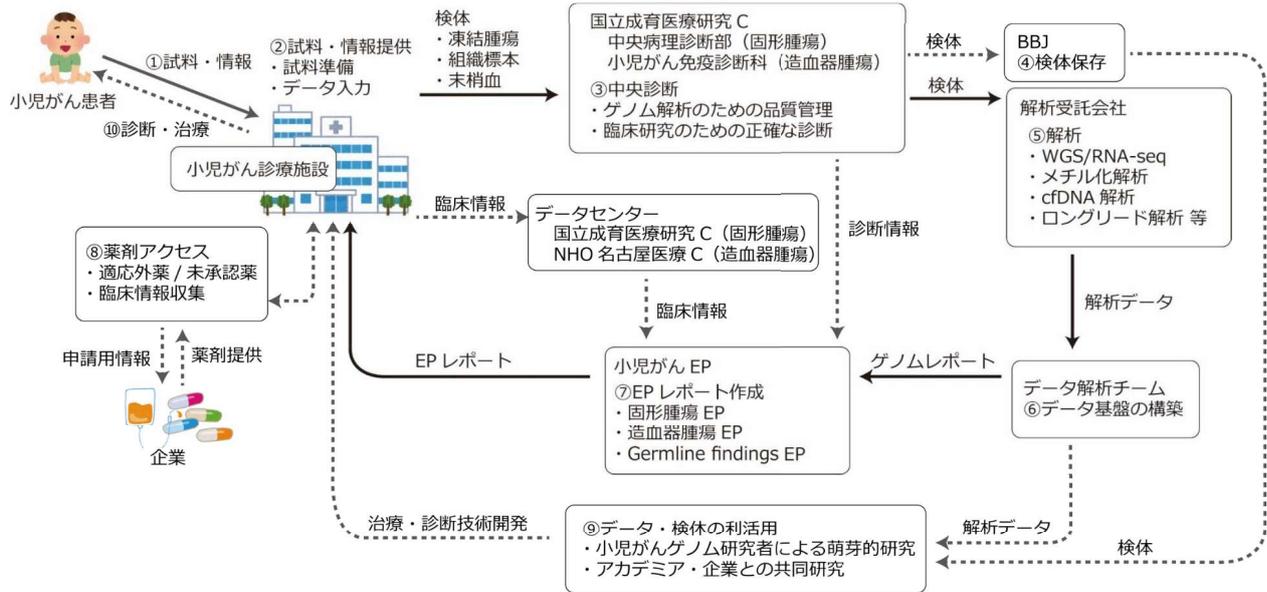


間接的な社会還元にもつながる

直接的な患者還元 (= 結果を診療に活かす) ことに加え、得られる情報を利用した治療開発・研究開発を通じて、将来の患者還元を並行

ゲノム医療は未来のがん医療も変える

小児がんとゲノム医療



- **ドラッグラグ解消**（出口戦略）と**検査ラグ解消**（入口戦略）を並行して実施
- **ゲノム診断 + 病理診断 + 臨床情報収集 + 検体保存**を含んだグランドデザイン
- 萌芽的な**トランスレーショナル研究**を活性化し、**診療実装へと直結**させ、リアルワールド情報から**リバーストランスレーショナル研究**へ循環させる体制へ