

## 造血器腫瘍領域におけるゲノム診療の近未来

片岡 圭亮

慶應義塾大学医学部 血液内科：東京都新宿区信濃町35（〒160-8582）

### 講演要旨

この数年で本邦においてもがんゲノム医療体制の構築が急速に進み、2019年度からは実際に臨床現場においてがんゲノム検査が開始された。造血器腫瘍では、固形がんとは対象とする遺伝子の種類が異なるだけでなく、固形がんが主目的とする「治療法選択」に加えて、「診断」、「予後予測」においてもゲノム検査が重要となるという違いがあるが、現状は固形がんを中心とする動きであり、造血器腫瘍のゲノム医療は立ち遅れている。特に、国内で保険承認された造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査が存在しないことに問題がある。本講演では、造血器腫瘍のゲノム異常の特徴および臨床的意義やその背景にある基礎的研究の成果について概説するとともに、造血器腫瘍に特化したパネル開発の試みについて紹介する。

### がんゲノム医療：precision medicine

「がんゲノム医療」とは、次世代シーケンスなどにより測定された個人の「ゲノム情報」を元にして、患者の体質や病状に適した「個別化医療」を提供する医療を指す。具体的には、質と信頼性の担保されたゲノム検査結果などをはじめとした種々の医療情報を用いて診断を行い、最も有効と期待される予防、治療および発症予測が行われる。例えば、EGFR阻害剤であるゲフィチニブは、当初は手術不能な非小細胞肺癌を対象に保険適応が承認されたが、その際の奏効率は20～30%であった。しかし、その後EGFR遺伝子異常がある非小細胞肺癌のみに有効であることが示され、効能効果に変更された。その結果、本薬剤の奏効率は70～80%程度に上昇している。この事実は、ゲノム情報により有効と考えられる患者を選択し、層別化することで、無効例への投薬を回避し、有効性を改善できることを示している。これまでもコンパニオン診断薬として一つの遺伝子異常を調べることが可能であったが、近年、

次世代シーケンスの登場により、1度に多数のがん関連遺伝子を調べることが可能となっている。

### 悪性腫瘍におけるゲノム異常

造血器腫瘍を含むすべての悪性腫瘍は、がん発症・進展に関連する遺伝子の機能変化を引き起こす体細胞異常を獲得することにより生じる。近年、米国のThe Cancer Genome Atlas (TCGA) や世界中のがん研究機関で構成する国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium: ICGC) などによる大規模・包括的なゲノムシーケンスが行われてきた。そのような流れの中で、我々も本邦に多い成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia/lymphoma: ATL) を中心に遺伝子解析を行い、様々な新規ゲノム異常を同定してきた。このような試みを合わせると、現在までに100を超える異なる組織型の悪性腫瘍について数十万例のゲノム解析データが得られており、その数は増加の一途を辿っている。これらのデータを用いること

によって、各がん腫における遺伝子変異やコピー数異常、染色体再構成などのゲノム異常の全体像が解明され、腫瘍化に至る生物学的過程が明らかになりつつある。さらに、多数の潜在的な治療標的および治療反応性や予後に影響を与えるバイオマーカーが同定されてきた。

### 造血器腫瘍におけるゲノム医療の臨床的意義

がんゲノム検査のあり方について、固形がんに関しては、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第1.0版）」が平成29年度に公表されている。造血器腫瘍に関しては、固形腫瘍とゲノム検査に対する考え方が異なるとの立場から、平成30年度に日本血液学会から「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」が公表されている（<http://www.jshem.or.jp/genomgl/>）。本ガイドラインでは、最新のエビデンスに基づいて、造血器腫瘍において臨床的意義が認められる遺伝子異常が選別され、遺伝子パネル検査を用いたゲノム医療の基盤となる情報が提供されるのみならず、その臨床的有用性についても詳細に記述されている。特に、造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査は、「診断」、「治療法選択」、「予後予測」において有用である点が固形がんと大きく異なる点である。このような臨床的有用性は、様々な前向き試験により検証さ

れており、今後、本邦においても実際の臨床に応用されることが期待されている。

### 参考文献

- 1) Koya J, Saito Y, Kataoka K (corresponding), et al. Single-cell analysis of the multicellular ecosystem in viral carcinogenesis by HTLV-1. *Blood Cancer Discov.* 2021 ; **2** (5) : 450–467.
- 2) Saito Y, Koya J, Kataoka K (corresponding), et al. Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. *Nature.* 2020 ; **582** (7810) : 95–99.
- 3) Watatani Y, Sato Y, Kataoka K (corresponding), et al. Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling. *Leukemia.* 2019 ; **33** (12) : 2867–2883.
- 4) Kataoka K, Shiraishi Y, Ogawa S, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016 ; **534** (7607) : 402–406.
- 5) Kataoka K, Nagata Y, Ogawa S, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet.* 2015 ; **47** (11) : 1304–1315.