



非小細胞肺癌における がんゲノムプロファイリング検査の有効性を確認！

～初回診断時の遺伝子変異未検出をレスキューする～

本研究成果のポイント

- 進行期非小細胞肺癌の治療では、「遺伝子検査」により遺伝子変異を検索し、治療選択することが重要とされています。
- 一方で、「遺伝子検査」は受けるタイミングや検体の量によって十分な結果を得られていない課題があります。本研究で、過去の「遺伝子検査」で4つの遺伝子変異(*EGFR*、*ALK*、*BRAF*、*ROS1*)が陰性だった患者さんの約4分の1では*KRAS*や*HER2*などの遺伝子異常を認めることを明らかにしました。
- 「がんゲノムプロファイリング検査」により、過去に「遺伝子検査」を十分な結果を得られなかった患者さんに対して、新たな遺伝子異常の発見と治療に提供につながることを期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 大学院生 石田真樹、同 助教授 岩破将博、同 教授 高山浩一ら研究グループは、非小細胞肺癌におけるがんゲノムプロファイリング検査の有用性を明らかにし、本件に関する論文が科学雑誌『Cancer Science』に2024年3月7日付け(日本時間)で掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、標準治療終了後に適応となるがんゲノムプロファイリング検査が非小細胞肺癌に対して有効であること、特に過去に十分な遺伝子検査を受けることができなかった患者さんの約4分の1に遺伝子異常が見つかることを報告しました。

本研究成果をもとに、標準治療終了後のがんゲノムプロファイリング検査の活用が適切な遺伝子異常の診断と治療につながることを期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Cancer Science
	発表媒体 ☒ オンライン速報版 ☐ ペーパー発行 ☐ その他
	雑誌の発行元国 日本
	オンライン閲覧 可 (URL) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.16130
論文情報	掲載日 2024 年 3 月 7 日 (日本時間)
	論文タイトル (英・日) Nationwide data from comprehensive genomic profiling assays for detecting driver

	oncogenes in non-small cell lung cancer 非小細胞肺癌における がんゲノムプロファイリング検査の有効性 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 岩破將博 (京都府立医科大学附属病院 がんゲノム医療センター兼任) 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 石田真樹 京都府立医科大学附属病院 がんゲノム医療センター 土井俊文 京都府立医科大学附属病院 がんゲノム医療センター 石川 剛 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 立花佑介 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 澤田 凌 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 小倉由莉 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 河内勇人 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 片山勇輝 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 西岡直哉 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本健司 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 徳田深作 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田忠明 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一 (京都府立医科大学附属病院 がんゲノム医療センター兼任)
研究情報	研究課題名 新たな視点で肺がん患者の療養実態に迫り、医療の課題を解明する研究 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 岩破將博 共同研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 石田真樹 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一 資金的関与（獲得資金等）日本学術振興会科学研究費助成事業

【論文概要】

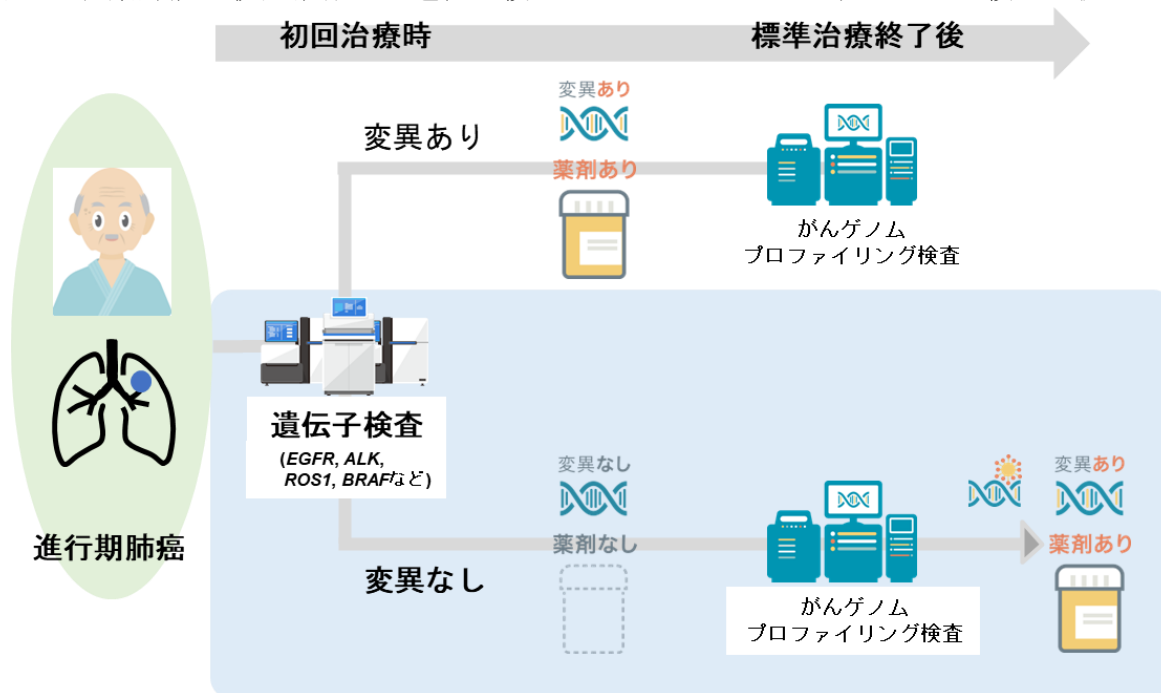
1 研究分野の背景や問題点

非小細胞肺癌では、特定の遺伝子(*EGFR*、*ALK*、*BRAF*、*ROS1* など)の変異が治療の選択に重要です。進行期肺癌では、見つけ出した遺伝子変異に合った薬を使うことで、患者さんの生存率が大幅に向上しています。さらに、新たな遺伝子変異が年々発見されており、すべての患者さんに対して遺伝子検査を行うことが一層重要となっています。

一方で、遺伝子検査を受けるタイミングや検体の量によっては、十分に適切な検査を受けることができない場合があります。

2019年に開始されたがんゲノムプロファイリング検査は、標準治療終了後の進行固形癌に対して行う、がん遺伝子の包括的な検査です。今回の研究では、診断時に遺伝子変異が発見されなかった非小細胞肺癌患者さんを対象にがんゲノムプロファイリング検査を行うことで新たに見つかったドライバー遺伝子の数と割合を調査しました(図1)。

図 1:進行期肺癌の初回治療時の遺伝子検査とがんゲノムプロファイリング検査の流れ



本研究のテーマ：

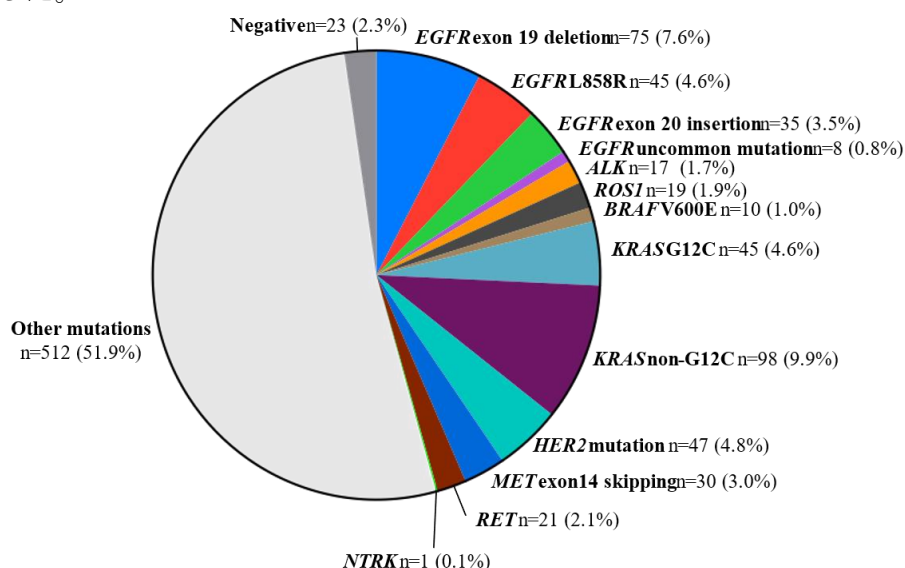
初回治療時の遺伝子変異がなかった場合、がんゲノムプロファイリング検査で新たに見つかる遺伝子変異の数と割合はどのくらいか。

2 研究内容・成果の要点

本研究は、厚生労働省が管理する C-CAT データベースを利用して行いました。データベースには、健康保険制度下で行われたがんゲノムプロファイリング検査の結果や臨床情報が収集されています。2023 年 10 月までに、検査を受けた患者さんは 64,047 人に上ります。そのうち 2019 年 8 月から 2022 年 3 月までに検査を受けた進行期非小細胞肺癌患者さんを分析しました。対象は 986 人で、年齢中央値は 65.5 歳、男性が全体の 60%です。腺癌が 78%、扁平上皮癌が 13%を占めました。

全症例の約半数でがんを引き起こす特定の遺伝子を持っていました。最も多かったのは *EGFR* 遺伝子変異 (16.5%) で、次いで *KRAS* 遺伝子変異 (14.5%) です (図 2)。

図 2：非小細胞肺癌全症例の遺伝子異常の内訳
約半数で遺伝子異常があり、*EGFR* (16.5%) が最も多く、次いで *KRAS* (14.5%) でした。



過去の遺伝子検査 (*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*) で変異が見つからなかった患者さんの約 4 分の 1 では、がんゲノムプロファイリング検査により新たな遺伝子異常が見つかりました。最も多かったのは *KRAS* の遺伝子異常で、次いで、*HER2*、*MET* の遺伝子異常でした (図 3)。過去の *EGFR* 遺伝子検査で陰性だった症例のうち、がんゲノムプロファイリング検査により新たに 5.5% で *EGFR* 遺伝子異常を認めました (図 4)。これは、がんゲノムプロファイリング検査が、これまでの検査よりも広く遺伝子変異を検出可能であることが影響したと考えられます。

図 3：過去の検査 (*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* 検査) で遺伝子変異が見つからず、新たに *KRAS*、*HER2*、*MET*、*RET* 遺伝子異常を検出した割合

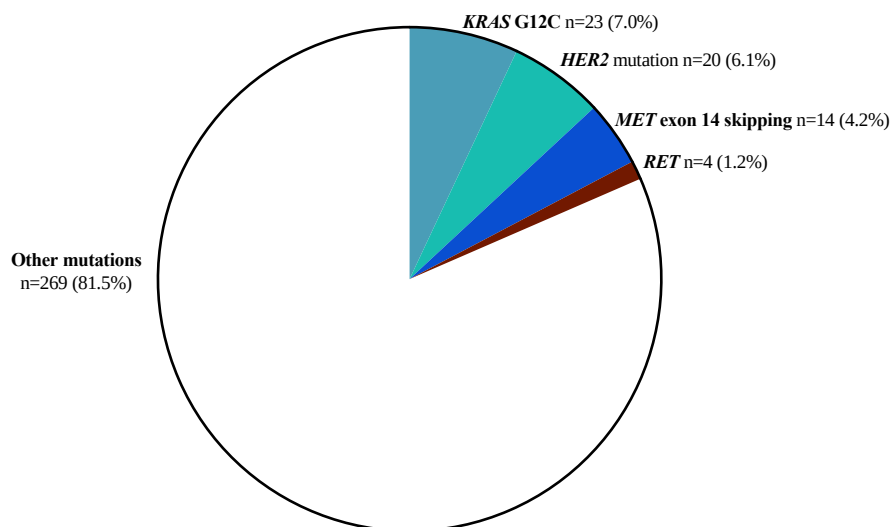
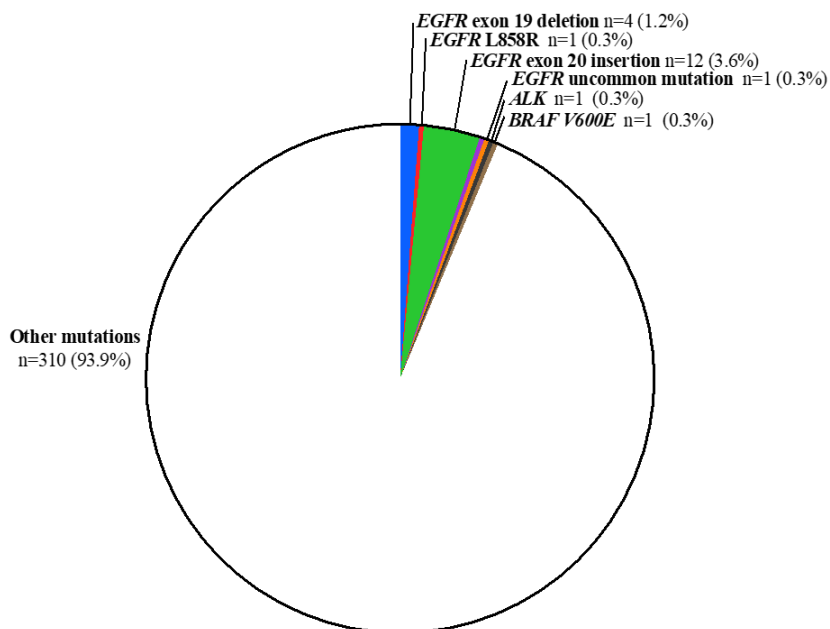


図4：過去の検査(*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* 検査)で遺伝子変異が見つからず、新たに *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* 遺伝子異常を検出した割合



患者さんの属性から *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*HER2*、*MET*、*RET* の遺伝子異常は女性によく見られ、*KRAS* の遺伝子異常は男性に多く認めることが分かりました（図5）。また、*ALK* と *HER2* の遺伝子異常は若い患者さんで多く、*MET* の遺伝子異常は高齢者でよく見られました（図6）。非喫煙者は、喫煙者に比べ遺伝子異常検出の割合が高値でした（図7）。

図5：検出された各遺伝子異常の男女割合

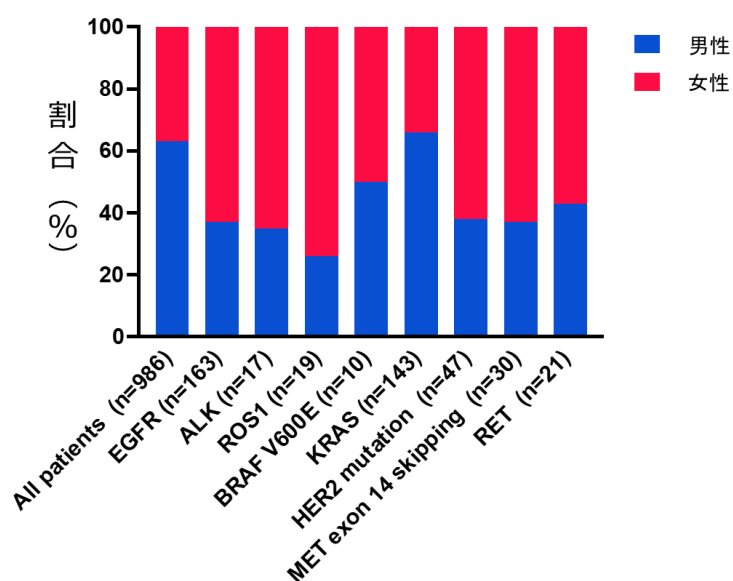


図6：年齢別における各遺伝子異常の占める割合

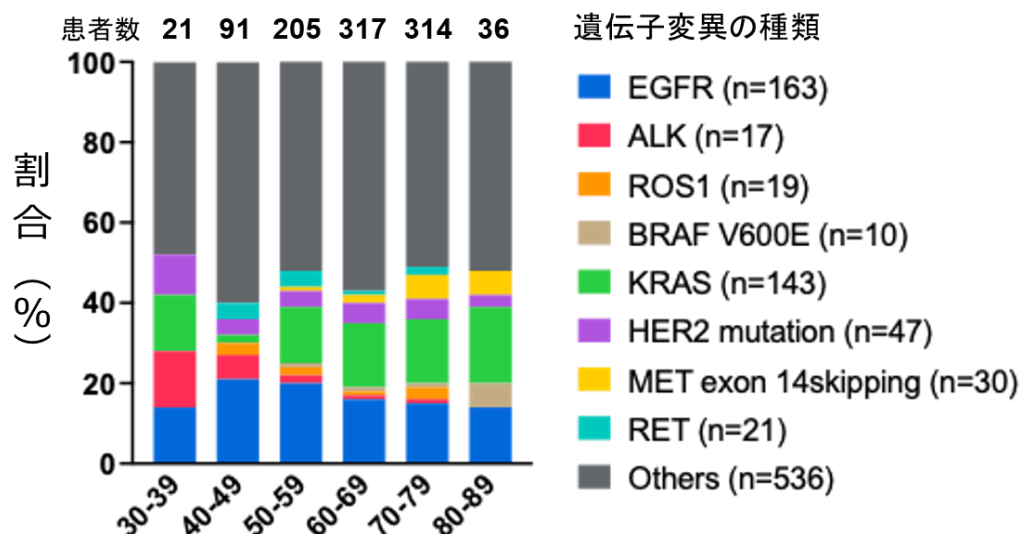
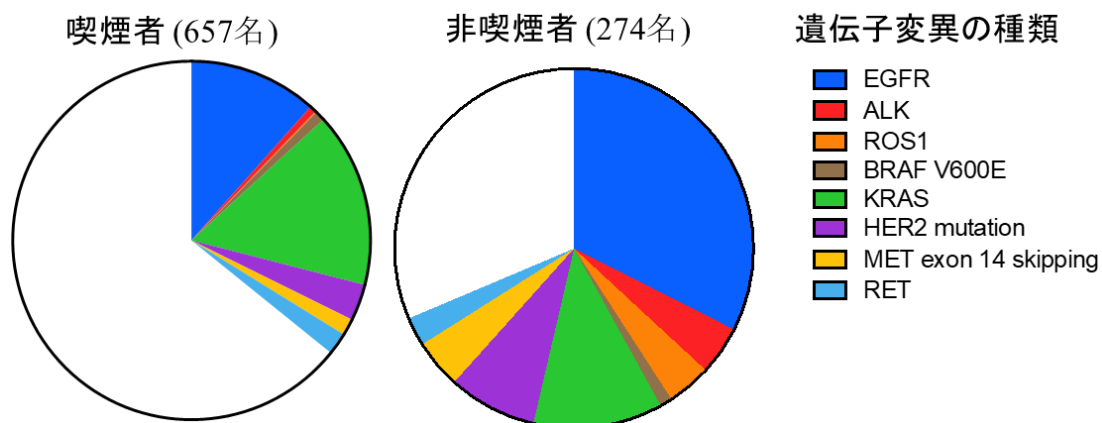


図7：喫煙の有無での検出された遺伝子変異の種類

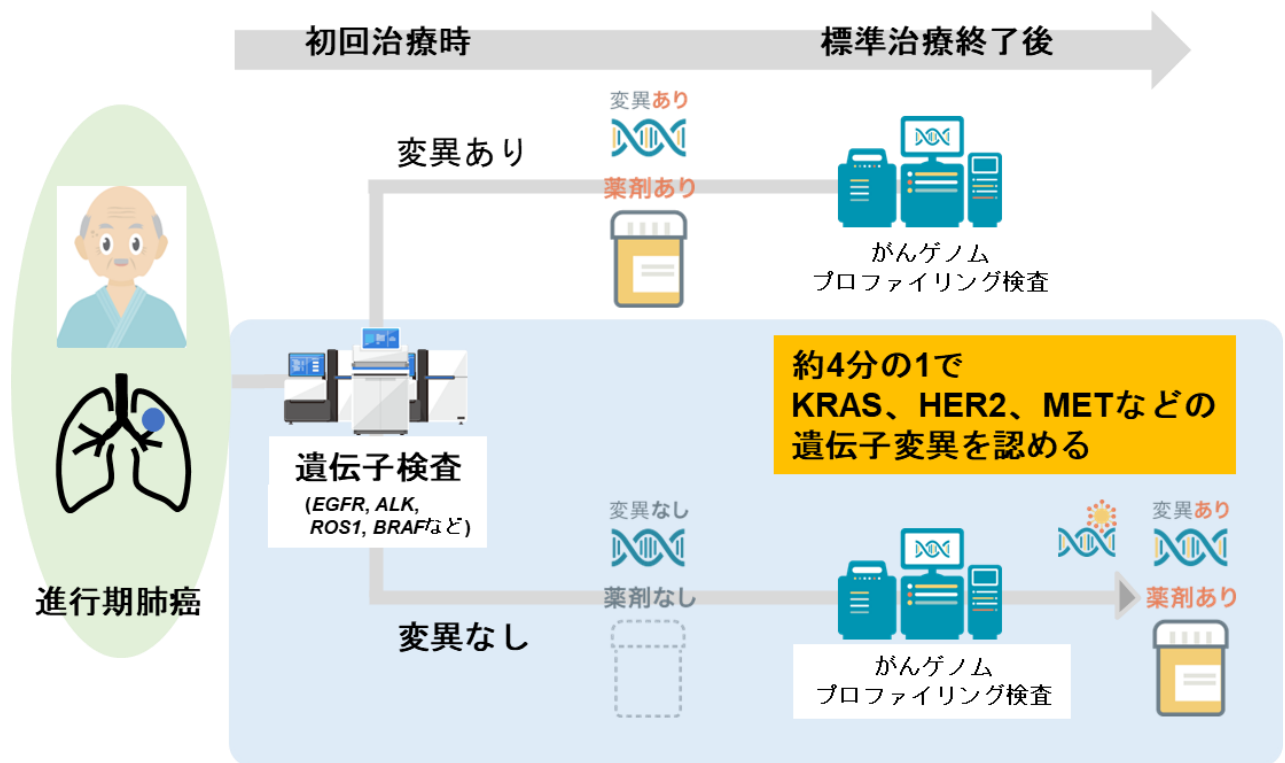


3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究により、進行期非小細胞肺癌患者さんでは最初の治療時に遺伝子異常 (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*) が発見されなかった場合、また十分適切な遺伝子検査が受けられなかった場合にがんゲノムプロファイリング検査を行うことで新たに遺伝子異常が見つかることが期待されます。

日本の非小細胞肺癌患者さんの約半数が初回治療時に複数の遺伝子異常の検査 (多遺伝子パネル検査) を受けているとの報告があります。つまり、残りの約半数の患者さんでは多遺伝子パネル検査が行われていない可能性があります。

がんゲノムプロファイリング検査を活用することで、これまで未検出であった遺伝子異常を検出し、治療に結びつけることが期待されます。



<研究に関すること> 呼吸器内科学 助教 岩破将博 電話：075-251-5513 E-mail：miwasaku@koto.kpu-m.ac.jp	<広報に関すること> 事務局企画広報課 担当：堤 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp
--	---