

乳癌ゲノム医療

久保, 真

九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科

甲斐, 昌也

九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科

森, 瞳美

九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科

倉田, 加奈子

九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科

他

<https://doi.org/10.15017/1958357>

出版情報：福岡醫學雜誌. 109 (2), pp.15-27, 2018-06-25. 福岡医学会

バージョン：

権利関係：



総 説

乳癌ゲノム医療

九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科

久保 真, 甲斐昌也, 森 瞳美, 倉田加奈子,
山田 舞, Viva Velasquez, 中村雅史

はじめに

21世紀に入り、がん細胞における遺伝子発現を網羅的に解析するマイクロアレイの技術革新とコストの低下が進んだ。その恩恵を最初に受けたのは乳癌の領域であり、遺伝子発現プロファイルの確立と発達に伴い、乳癌診療は大きな変化を遂げてきた。2015年1月20日当時のオバマアメリカ合衆国大統領の一般教書演説において“Precision Medicine Initiative”が発表され、医療における新たな方向性が示された。本邦でも、患者個人もしくは個々の腫瘍を遺伝子レベルで分析し、最適な治療方法を選択して治療を行う時代が本格化しようとしている。

本稿では、これまで開発された遺伝子パネル検査(表1)を総括し、現在・未来の乳癌診療におけるゲノム医療の展望を検証していきたい。

1. Prosigna[®] (PAM50 : Prediction analysis of microarray 50, ROR : Risk of recurrence)

2000年以降 Perou ら¹⁾²⁾ が発表した研究の成果によって、遺伝子発現解析による「(内因性) サブタイプ」という概念が予後予測に有効であることが明らかにされた。本邦では、日常的にすべての乳癌の全遺伝子を網羅的に解析することは困難であるため、サロゲートマーカーとして免疫組織化学染色(IHC)によるエストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PgR)、ヒトEGFR関連物質2(HER2)、増殖細胞マーカー(Ki67)などの発現を基にサブタイプを決定し臨床に応用している。現在では、乳癌診療・治療の根幹をなす概念となった。

Prosigna[®]は、サブタイプを推定する方法として開発された多遺伝子アッセイである。ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用い、50遺伝子の発現をRT-qPCR(現在はデジタルカウントシステム nCounter(米国 NanoString Technologies 社))を用いて解析する。2009年 Parker ら³⁾は、このPAM50を用いて初期治療を行わなかった乳癌では Her2-enriched, Luminal B, Basal-like, Luminal A の順に予後不良であることを示し、再発リスクを予測するモデル ROR を開発した。ROR スコアは各サブタイプとの相関の強さに基づいて再発リスクを0~100に数値化するもので、低・中間・高リスクの3群に分類される。腫瘍径を考慮しないタイプ ROR-S と考慮するタイプ ROR-C があり、後者はより正確に予後を予測する。2012年 EU で CE マーキング(European Conformity)を取得し、2013年に米国食品医薬品局(US Food and Drug Administration ; FDA)に承認されている。

この ROR スコアの予後因子としての validation study が、閉経後ホルモン受容体(ER)陽性乳癌患者の術後治療の比較試験である ATAC 試験においてタモキシフェンまたはアナストロゾール治療を受けた1,017例のサンプルを用いて行われた⁴⁾。リンパ節転移の有無にかかわらず、ROR スコアは10年遠隔再発リスクと相関し、Oncotype DX[®]再発スコア(RS)では判断の難しい中間リスクをよりよく分類可能であった。ABC SG-8 試験の translational research (TR) では、1,478人の化学療法非施行の閉経後乳癌のサ

ンプルを利用して validation study が施行され、ROR スコアは5年以内内分泌治療後乳癌の遠隔転移リスクを他の臨床病理学的因子よりも正確に予測することが可能であった⁵⁾。ATAC 試験の940人のサンプルを利用したTRでは、特にリンパ節転移のない群の解析で、ROR スコアはRSと比較して診断後5~10年の遠隔再発リスクに関して最も強い予後予測因子であることが示された⁶⁾⁷⁾。

現在、ROR スコアの臨床的有用性を試験するランダム化比較第3相試験OPTIMAが進行中である。この試験では、前試験OPTIMA prelim⁸⁾で Prosigna[®]、Oncotype DX[®]を含めた複数の遺伝子測定法のリスクカテゴリー精度を比較・検討し、個々の患者の評価に関して必ずしも一致しないことを示した。また、この結果を受け、Prosigna[®]がOPTIMA試験の主な遺伝子測定法に採用された。日本では、nCounterを所有するいくつかの施設で研究として検査を行っている。

2. EndoPredict[®] (12-gene risk score)

このテストは、ER陽性/HER2陰性のいわゆる Luminal-like 乳癌でリンパ節転移陰性またはリンパ節転移3個以下を対象とし、3つの増殖関連遺伝子 (*BIRC3*, *UBE2C*, *HHCR7*) と5つのホルモン受容体関連遺伝子 (*RBBP8*, *IL6ST*, *AZGP1*, *MGP*, *STC2*) および3つの正常化遺伝子 (*CALM2*, *OAZ1*, *RPL37A*) の11遺伝子とDNA参照遺伝子 (*HBB*) の発現を測定しEP Scoreを算出する。さらに、腫瘍サイズおよびリンパ節転移状況を組み合わせEPclin Scoreの算出も可能である。ABCSG-6 (n=378), 8 (n=1,324) のサンプルを用いて、EPおよびEPclinのvalidation studyが行われ、EPは独立した予後予測因子であった⁹⁾。EPclinでlow riskと判断された集団の10年遠隔再発リスクはわずか4%であり、一方high riskと判断された集団の10年遠隔再発リスクはABCSG-6では28%、ABCSG-8では22%であった。この結果から、術後化学療法の必要な集団を見つけ出す手がかりになる可能性が示されている。現在、前向きADENDOM試験が進行中である。

3. OncotypeDX Breast Recurrence Score[®]

このテストはホルマリン固定された乳癌組織からマクロダイセクション、RNAを抽出し、RT-PCR法で21遺伝子の発現を測定して、治療効果予測・予後予測を行う。ER陽性/HER2陰性のいわゆる Luminal-like 乳癌を対象とし、Stage I~III (pT3N1まで)、リンパ節転移陽性の場合は閉経後が条件である。1. 増殖グループ (*Ki-67*, *STK15*, *Survivin*, *Cyclin B1*, *MYBL2*), 2. ERグループ (*ER*, *PgR*, *Bcl-2*, *SCUBE2*), 3. 浸潤グループ (*Stromelysin 3*, *Cathepsin L2*), 4. HER2グループ (*GRB7*, *HER2*), 5. その他 (*GSTM1*, *CD68*, *BAG1*) の発現を測定し、それらに係数を乗じて再発スコア (RS, recurrence score) ($RS = +0.47 \times \text{HER2 Group Score} - 0.34 \times \text{ER Group Score} + 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} + 0.10 \times \text{Invasion Group Score} + 0.05 \times \text{CD68} - 0.08 \times \text{GSTM1} - 0.07 \times \text{BAG1}$) を算出する。3つのリスク群 (低リスク: $RS < 18$, 中間リスク: $RS=18\sim 30$, 高リスク: $RS > 30$) に分類される。2007年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で腫瘍マーカーとして推奨され、2008年米国・NCCNガイドラインにも取り入れられた。以来、ER陽性/HER2陰性乳癌の術後治療のアルゴリズムに組み込まれ、腫瘍径>5mmなら同テストの結果により、低リスクなら内分泌治療のみ、中間リスクなら内分泌治療±化学療法、高リスクなら化学療法が推奨されている (Category 2A)¹⁰⁾。日本乳癌学会の「乳癌診療ガイドライン (2015年版)」では、ER陽性/HER2陰性早期乳癌の予後予測因子として、また術後化学療法の効果予測因子として推奨グレードBに挙げられている¹¹⁾が、国内での検査体制がないため保険未承認で未だに自費診療である。

(1) NSABP B-14

ER陽性、腋窩リンパ節陰性でタモキシフェン (TAM) が投与された Stage I/II の668例に対して、RSと再発率の検証を行った。対象症例のうち、低RS群51%、中間RS群22%、高RS群27%に分類され、10年再発率はそれぞれ6.8%、14.3%、30.5%であった。RSが予後予測因子になることが確認され ($p < 0.001$)、多変量解析の結果、RSは他の臨床・病理学的予後因子より優れた予後予測因子であった¹²⁾。

(2) NSABP B-20

ER陽性、腋窩リンパ節陰性の651例に対して、RSが補助化学療法（CTx）の効果予測因子であるか否かの検証が行われた。10年無遠隔再発率に関して、低RS群と中間RS群では化学療法の上乗せ効果は見られなかったが、高RS群ではTAM単独群60.5%、CTx（CMF：シクロホスファミド+メソトレキセート+フルオロウラシルまたはMF）+TAM併用群では88.1%と有意に改善が認められた（ $p < 0.001$ ）。これにより、高RS群に対してCTxの上乗せ効果が示された¹³⁾。

(3) SWOG 8814

閉経後ER陽性、腋窩リンパ節陽性の367例に対して、RSがCTxの効果予測因子であるか否かの検証が行われた。10年無病再発率に関して、低RS群と中間RS群では化学療法の上乗せ効果は見られなかったが、高RS群ではTAM単独群43%、TAM+CTx（CAF：シクロホスファミド+アドリアマイシン+フルオロウラシル）併用群では55%と有意に改善が認められた（ $p=0.033$ ）。また、10年乳癌特異的生存率に関しても同様の結果が得られた。これにより、高RS群に対してCTxの上乗せ効果が示された¹⁴⁾。

(4) JBCRG-TR003

ER陽性、腋窩リンパ節陰性早期乳癌でタモキシフェン（TAM）が投与された200例に対して、RSと再発率の検証を行った。対象症例のうち、低RS群48%、中間RS群20%、高RS群33%に分類され、10年遠隔再発率はそれぞれ3.3%、0%、24.8%であった。NSABP B-14と類似した結果が得られ、後ろ向きではあるものの日本人においてもRSの有効性が確認された¹⁵⁾。

(5) TransATAC

ATAC試験に登録された閉経後乳癌1,231例に対して、RSの検証が行われた。腋窩リンパ節転移陰性例は872例（71%）、陽性例は306例（25%）であった。9年無遠隔再発率に関して、リンパ節転移陰性の場合、低RS群4%、中間RS群12%、高RS群25%であった。転移陽性では、それぞれ17%、28%、49%であった。これにより、RSが高いほどまたリンパ節転移個数が多いほど遠隔再発率は高くなること、アナストロゾール投与においてもRSが予後予測因子になることが確認された¹⁶⁾。

(6) TAILORx

OncotypeDX[®]でRS=11~25（低~中間リスク）と判断された場合、化学療法を上乗せする効果がみられるかを検証するランダム化比較第3相試験であり、北米を中心に10,253例が登録された。RS < 11は内分泌治療（HTx）、RS > 25はCTx + HTxに割り付けられている。腋窩リンパ節転移陰性、腫瘍径1cm以上のStage I/II症例が対象である。2015年低RS群の1,626例（15.9%）について、5年無遠隔再発率は99.3%と報告された¹⁷⁾。良好な結果であったため、今後RSのカットオフ値の議論や中間リスク群に対するCTxの上乗せ効果の検討が深まると考えられる。

(7) WSG PlanB

ホルモン受容体（HR）陽性、腋窩リンパ節転移陰性もしくは転移3個までを対象としたランダム化比較第3相試験であり、3,198例が登録された。RS < 11は内分泌治療、RS ≥ 12は内分泌治療+化学療法（TCx6もしくはECx4 + Dx4）に割り付けられている。腋窩リンパ節転移陰性、腫瘍径1cm以上のStage I/II症例が対象である。2016年低RS群（RS ≤ 11）、中間RS群（12~25）、高RS群（RS > 25）の5年無遠隔再発率は、それぞれ94%、94%、84%と報告された。リンパ節転移陽性例であっても、RS群（RS ≤ 11）の補助療法は内分泌治療単独で良好であることが示された¹⁸⁾。

(8) SEER database

40~84歳、HR陽性、腋窩リンパ節転移陰性の乳癌38,568例について、5年乳癌特異的死亡率（BCSM）を調査したところ、低RS群0.4%、中間RS（RS=18~30）群1.4%、高RS群4.4%であった。各群のCTx施行率はそれぞれ7%、34%、69%であった。また、腋窩リンパ節転移陽性の4,691例の5年BCSMは、低RS群1.0%、中間RS群2.3%、高RS群14.3%であった。各群のCTx施行率はそれぞれ23%、47%、75%であった¹⁹⁾。これより、腋窩リンパ節転移陰性だけではなく陽性例に対しても、RSがBCSMを予測しうることが示された。

OncotypeDX[®]は、当初リンパ節転移陰性例を対象としていたが、(3)や(4)の結果からリンパ節転移が3個までの「閉経後」乳癌に対して対象が拡大された。今後、(7)や(8)などのリンパ節転移陽性症例の結果が明らかになると、さらなる適応拡大の可能性がある。現在進行中の RxPONDER (SWOG S1007) 試験では、閉経に関係なく、リンパ節転移1~3個、RS ≤ 25 を対象としており、RS のカットオフ値に関しても議論がなされるはずである。

OncotypeDX[®]は、Luminal-like 乳癌の患者に個別化医療を提供する優れた検査であり、米国ではすでに40万人以上が受けたといわれる。本邦では40万円以上の自費診療となっており、国内での検査体制などが整わないうちに、患者の治療選択、化学療法の回避といった大きな目的を果たせないままである。

4. MammaPrint[®]

OncotypeDX[®]と異なり、サブタイプにかかわらず早期乳癌 (Stage I/II, リンパ節転移3個まで) を対象にしている。van't Veer LJ らは、98症例の乳癌原発巣からRNAを抽出し、約5,000遺伝子をクラスター解析して、予後との関連の強い70遺伝子を選び出した²⁰⁾。さらに、この70遺伝子を用いて、Stage I/II の原発乳癌295症例の凍結保存検体を解析し、good signature 群と poor signature 群とに分類し、good signature 群は poor signature 群に比べ予後良好であることを示した²¹⁾。

MammaPrint[®]は当初リンパ節転移陰性の早期乳癌を対象にして作製されたが、2009年 T1~3/リンパ節転移が3個までの乳癌原発巣241例を後ろ向きに解析し、10年時乳癌特異的生存率は good signature 群96%、poor signature 群で76%とリンパ節転移陽性症例においても予後予測に有用であることが示され²²⁾、対象が拡大された。

MammaPrint[®]の臨床的意義を明らかにするため、2006年前向き第3相 MINDACT 試験がデザインされた。リンパ節転移が3個までの Stage I~III 乳癌を対象に、Adjuvant Online! による臨床的再発リスクと MammaPrint[®]による遺伝子上リスクとが異なる場合、抗がん剤による治療群と非治療群に振り分けるデザインである。主要評価項目は、遠隔無病生存であり、6,693名がリクルートされた。

臨床的・遺伝子上ともに低リスク群 (n=2,745) は、HR 陽性が99.9%、HER2 陰性は96.2%という特徴をもっており、5年無再発生存率は97.6%であった²³⁾。臨床的・遺伝子上ともに高リスク群 (n=1,806) はすべて抗がん剤治療を受けているが、トリプルネガティブ乳癌が31.3%、HER2 陽性は19.0%という特徴をもっており、5年無再発生存率は90.6%であった。臨床・遺伝子リスク不一致群のうち無作為割り付けされた1,706名では、抗がん剤治療の上乗せ効果は見られなかった。

MINDACT 試験によって明らかになった MammaPrint[®]の臨床的意義は、1. clinical risk が低いと評価される場合には、MammaPrint[®]および抗がん剤はいずれも不要である、2. clinical risk が高いと評価される場合であっても、MammaPrint[®]によるリスクが低ければ抗がん剤による上乗せ効果は認められない、という点である。

5. Curebest 95GC Breast[®]

2010年大阪大学の直居らは、Public data base (Gene Expression Omnibus : GEO) から欧米人乳癌患者549例のマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析データ (CEL file) と臨床情報 (ER 陽性、リンパ節転移陰性、術後無治療80% + タモキシフェンのみで治療20%) を training set として、再発に関係する95遺伝子群を抽出し、高リスク/低リスク2群に分ける予後予測法「95GC」を開発した²⁴⁾²⁵⁾。

その後、欧米の3施設から公開されたデータベース440例と大阪大学の199例の計639例を Validation set として95GCを適用したところ、高リスクと低リスク2群間の遠隔無病生存率に有意差が見られた (P < 0.0001)。さらに、日本人での検討では、閉経前後いずれでも予後予測が可能であり、高リスク群が閉経前では48.9%、閉経後では28.8%と、閉経前で高リスク群の割合が高いことが示された (P=0.0038)²⁶⁾。抗がん剤治療を必要とする閉経前高リスク群に対し、適切に治療を行える可能性を示唆している。さらに、OncotypeDX[®]のマイクロアレイ CEL file を用いた代理解析法²⁷⁾ との比較では、OncotypeDX[®]における

表1 乳癌における多遺伝子検査の比較

商品名	PAM50 (Prosigna®)	EndoPredict®	OncotypeDX Breast Recurrence Score®	MammaPrint®	Curebest 95GC Breast
Company	NanoString Technology	Sividon Diagnostics	Genomic Health	Agendia	Systemx
Nation	米国	ドイツ	米国	オランダ	日本
代理店	未定	Myriad Genetics	SRL	DNA チップ研究所	シスメックス
解析遺伝子数	50	11	21	70	95
Prognostic index	ROR	EP, Epclin	RS		
Sample	FFPE	FFPE	FFPE	(Fresh frozen), FFPE	Fresh frozen, RNAlater (冷蔵)
Detection method	DNA microarray	PCR	qRT-PCR	DNA microarray	DNA microarray
Patients	HR + /HER2- N-/N +, post-menopausal	HR + /HER2- N-/N +, post-menopausal	HR + /HER2- N-, すべての年齢	HR ± /HER2 ± N ±, すべての年齢	HR + N-, すべての年齢
リスク分類	Low/Intermediate/High	Low/High	Low/Intermediate/High	Low/High	Low/High
臨床試験による検証					
Validation : N-	ABCSG-8 TransATAC	ABCSG-6, 8	NSABP B-14, B-20 Kaiser Permanente	TRANSBIG Consortium Hospital tissue bank (MGH, Netherland CC) RASTER	Hospital tissue bank (Osaka Univ.)
Validation : N+	ABCSG-8 TransATAC	ABCSG-6, 8 GEICAM9906	NSABP B-28 JBCRG-TR003 SWOG8814, ECOG9127		
Validation : LR	TransATAC	ABCSG-6, 8	TransATAC		
前向き試験	OPTIMA (ISRCTN42400492)	ADENDOM (NCT02773004)	TAILORx (NCT00310180) RxPONDER (SWOG S1007)	MINDACT (NCT00433589)	
ガイドライン	ASCO, ESMO, AGO NCCN (1b), St. Gallen US FDA 日本乳癌学会 : C1 (2015)	ASCO, ESMO, AGO St. Gallen	ASCO, ESMO, AGO NCCN (2a), St. Gallen US FDA 日本乳癌学会 : B (2015)	ASCO, ESMO, AGO NCCN, St. Gallen US FDA, NICE 日本乳癌学会 : C1 (2015)	日本乳癌学会 : C1 (2015)
予後予測	○	○	○	○	○
効果予測		○			
費用	2,080 米ドル (約 23 万円)	1,500 英ポンド (約 23 万円)	4,000 米ドル (約 44 万円)	3,500 米ドル (約 38 万円)	約 22 万円
FFPE, Formalin-Fixed, Paraffin-embedded, LR, Late recurrence					

intermediate risk 群を高リスク群と低リスク群に分類することが可能であり、Curebest 95GC Breast[®]の強みが発揮される可能性を示した²⁵⁾。

Curebest 95GC Breast[®]は、2013年にシスメックス社より解析受託サービスが開始された。乳癌組織の採取は、新鮮標本から4mm径の生検トレパン (biopsy punch) を用い、保存液 RNeasy[®]中に保存して検査施設に送る。現在、国内契約施設は50以上に上っているという。

この検査は、国内研究用マイクロアレイデータベースを構築し得る新しい検査法として開発された。2016年、95遺伝子の発現解析だけでなく、約54,000カ所の全遺伝子発現値をCEL file (Windows PC用) に記録し各施設に返却するサービスをはじめている。これは、各施設において良質な遺伝子発現データベースが低コストで構築されることを意味している。また、将来的には、各種薬剤感受性予測法 23GC/155GC、サブタイプ分類法など多遺伝子アッセイの結果を得て治療方針の決定に役立てることができるようになる可能性がある。

6. 病期 (Staging) への影響

2016年11月 American College of Surgeons は、AJCC (The American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual を7年ぶりに改訂した。乳癌においては、これまでの解剖学的病期に、組織異型度 (グレード)、ホルモンレセプター (ER, PR)、HER2等のバイオマーカーを組み込んだ「予後予測ステージ (Prognostic stage)」の概念が導入されるという大きな変更があった²⁸⁾。そのバイオマーカーのひとつ OncotypeDX[®]は、多遺伝子アッセイ中唯一エビデンスレベル I として評価され、「予後予測ステージ (Prognostic stage)」に組み込まれた。RSが11未満であれば、T1 or 2N0M0, any Grade, HER2 (-), ER (+), PR any の場合、病理学的病期を IA として down-staging している。Mammprint[®], EndoPredict[®], PAM50 Risk of Recurrence (ROR)[®], Breast Cancer Index[®]に関しては、エビデンスレベル II と評価されており、今後高いエビデンスが得られれば OncotypeDX[®]と同様に Prognostic stage に組み込まれるとされている²⁹⁾。

7. Myriad myRiskTM : 生殖細胞系列遺伝子パネル検査

BRCA1 および BRCA2 の遺伝的変異は乳癌および卵巣癌のリスクを高めるとともに、その他の複数種類のがん (睪癌、前立腺癌など) のリスク上昇と関連する。BRCA1 および BRCA2 遺伝子変異を合わせると遺伝性乳癌の約25%、すべての乳癌の約5~7%を占める³⁰⁾。非遺伝性の乳癌および卵巣癌に比べ若年期に発症する傾向があり、浸透率が高い。BRCA 遺伝子変異陽性乳癌の推定患者数は、本邦において約6,000~10,000人と比較的稀ながら、DNA 修復関連遺伝子の機能不全や遺伝子変異の集積といった散発性乳癌とは異なる病態的特性を持つことから、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome : HBOC) という確立された疾患概念として認識されている。

しかし、遺伝性乳癌の原因は、高浸透遺伝子である *BRCA1/2* が25%、他の疾患と関連した高浸透遺伝子 (*CDH1*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) が5%、中浸透遺伝子 (*PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* 等) が5%、その他ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study ; GWAS) から同定された67低浸透遺伝子が14%、半数以上の原因は未だ不明であると報告されている³⁰⁾。

2013年米国 Myriad 社が BRCA1/2 遺伝子検査の特許申請に敗訴すると、NGS 技術の進歩と相まって BRCA1/2 遺伝子を含む Multi-gene panel が複数の検査会社により開発された。遺伝性腫瘍の原因遺伝子をターゲットとした薬剤のコンパニオン診断になることや単独遺伝子検査と同程度のコストであることから、現在欧米では Multi-gene panel が主流となっている。しかし、生殖細胞系列の遺伝子検査の場合、解釈不確定な遺伝子の変化 (variant of uncertain significance ; VUS) が問題となるため、BRCA1/2 遺伝子に関してはこれまで多くのデータを蓄積してきた Myriad 社の優位性はかわらない。

この「myRisk」は、28遺伝子 (*BRCA1* / *BRCA2*, *MLH1* / *MSH2* / *MSH6* *PMS2* / *EPCAM*, *APC*, *MUTYH*, *CDKN2A* (*p16INK4a*), *CDKN2A* (*p14ARF*), *CDK4*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *BMPRIA*,

SMAD4, PALB2, CHEK2, ATM, NBN, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D, POLD1, POLE, GREM1) の解析より、8つの重要な遺伝性腫瘍（乳癌、卵巣癌、大腸癌、子宮癌、悪性黒色腫、膵癌、胃癌、前立腺癌、その他）のリスクを評価する生殖細胞系列の遺伝子パネル検査である。

BRCA1 および BRCA2 は損傷した DNA の修復に関わるタンパク質を生成する遺伝子であり、細胞内遺伝子の安定性維持に重要な役割を果たす。これらの遺伝子異常をターゲットにしたオラパリブ（リムパーザ[®]）が、日本でも 2018 年 4 月プラチナ製剤感受性再発卵巣癌の主に維持療法として承認・発売された。また、BRCA 遺伝子変異陽性転移乳癌に対しても 2018 年 6 月には承認・発売される予定である。適応は、Myriad 社のコンパニオン診断検査 BRACAnalysis CDxTMを使用する。オラパリブは、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤であり、BRCA1/2 遺伝子異常によって DNA 損傷応答（DNA damage response ; DDR）経路に異常をきたした癌細胞の PARP による修復機能を阻害し、細胞の合成致死を誘導する。生殖細胞系列の BRCA 遺伝子（BRCA1 又は BRCA2 遺伝子）に変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象として行った国際共同第 3 相 OlympiAD 試験において、オラパリブ（300 mg/day）治療群の無増悪生存期間（PFS）は、医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリンまたはビノレルビンのいずれかを選択）との比較で統計学的に有意な予後延長を示した（ハザード比 0.58 ; 95% 信頼区間 0.43-0.80 ; p=0.0009 ; 中央値 7.0ヶ月 対 4.2ヶ月）³¹⁾。本剤は、2014 年 12 月に欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）と FDA から承認を得ている。現在、前立腺癌、膵臓癌を含む複数のがん種において、また MEK 阻害剤セルメチニブや PD-L1/PD-1 阻害薬との併用治療も含め検討されている。本邦では、2017 年 9 月「BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能または再発乳癌」を予定される効能・効果として、厚生労働大臣より希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けている。

8. 遺伝子パネル検査

原発不明がん、希少がん、標準治療が不応となったがん細胞の遺伝子変異に対して、効果の期待される治療薬や臨床試験の情報が得られる可能性を求めて、様々なプラットフォームのクリニカルシーケンスが導入され始めている。

・ Oncomine : 米国 Thermo Fisher Scientific 社で開発され、国立がん研究センター東病院における SCRUM-Japan プロジェクト、九州大学等国内で多数の実績がある³²⁾。FFPE 組織の DNA・RNA から 161 個（Comprehensive Assay）、52 個（Focus Assay）の遺伝子変異・コピー数変化・融合遺伝子等を検出する。国内の複数の企業で国内完結型のサービスが利用可能で、同様の原理で近畿大学での医師主導臨床試験などで導入されている。後者は、P5 社により「P5 ゲノムレポート」として提供され、岡山大学、香川大学など導入する施設が増えている。

・ MSK-IMPACT : 米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）で開発され、2017 年 11 月 FDA に承認された。腫瘍部と非腫瘍部 FFPE 組織由来の DNA を検査し、468 個の遺伝子変異、18 個の融合遺伝子等を検査する。順天堂大学（615,780 円で提供³³⁾）、横浜市立大学（607,416 円で提供³⁴⁾）、東北大学（566,280 円で提供³⁵⁾）で導入されている。

・ OncoPrime : 米国 Quintiles 社と米国 Quest Diagnostic 社の合弁会社である米国 Q2 Solution 社が提供しているクリニカルシーケンスである³⁶⁾。FFPE 腫瘍組織から 210 個の遺伝子変異や 17 個の融合遺伝子を解析する。京都大学（883,980 円で提供³⁷⁾）、北海道大学（1,014,773 円で提供³⁸⁾）、岡山大学（1,017,000 円で提供³⁹⁾）、千葉大学（1,017,000 円で提供⁴⁰⁾）で導入されている。

・ クラーク検査 : FFPE 腫瘍組織と末梢血由来の DNA・RNA から、治療関連遺伝子パネル（S）は 25 個の遺伝子、腫瘍特異的遺伝子パネル（L）は 160 個の遺伝子の変異が対象、オプションとして 8 個の融合遺伝子を測定できる。北海道大学が in house で実績がある他、北海道がんセンターでも類似のサービスを提供している。クラーク検査 L は 648,754 円で提供されている³⁸⁾。

・ NCC Oncopanel : Agilent 社の SureSelect をプラットフォームとし、国立がん研究センターが開発したパネルである。血液と腫瘍部 FFPE 組織由来の DNA を検査し、90 個の遺伝子変異・増幅や 12 個の融合

遺伝子等を検査。TOP-GEAR 試験で採用されている⁴¹⁾。シスメックス社/理研ジェネシスが対外診断医薬品としてキットを申請審査中で、保険収載を目指している。

・Guardant360：米国 Guardant Health 社でサービスを実施。血液中の cfDNA を利用して 73 遺伝子の変異等を測定。東京医科歯科大学で導入し、2017 年 9 月医師主導臨床試験「PROFILE 試験」を開始している⁴²⁾。
・FoundationOne CDxTM：2015 年大手製薬会社・ロッシュが買収した米国 Foundation Medicine 社が開発した一度に複数のコンパニオン診断を行う検査で、2017 年 11 月 FDA で承認された⁴³⁾。肺癌、黒色腫、乳癌、大腸癌、卵巣癌を含むすべての固形腫瘍を対象とし、324 遺伝子につき変異やコピー数異常を検出し、FDA ですでに承認されている 17 の分子標的治療薬のコンパニオン診断となっている。また、マイクロサテライト不安定性 (MSI) や腫瘍変異量 (Tumor mutational burden: TMB) を解析し、チェックポイント阻害薬のコンパニオン診断としての情報も提供する。

遺伝子パネル検査を実臨床に持ち込むために重要なポイントの第 1 は「品質確保」である。米国で実施されている Q2 Solution 社や MSKCC の検査などは、いずれも米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 法に基づき、臨床検査の品質を保証する CLIA 認定を受けている。日本では、臨床検査室の品質を保証する ISO 15189 に準じた運用をしている。海外の基準をクリアすることが目的ではないが、基準をクリアできてなければ技術移管などは困難となるため、検査を海外に委託することとなる。

ポイントの第 2 は、「治験や臨床試験の情報が限られている」ことである。日本医薬情報センター (JAPIC) や東京大学が管理する医療従事者向けデータベース UMIN、製薬会社の公開する情報などを参照するしかないが、プロトコールも手に入らないことが多い。また、治験の詳細な情報は得られないことがほとんどで、アクセスが悪いことは問題である。

ポイントの第 3 は、「偶発的 (IF) /二次的 (SF) 所見の問題」である。米国では米臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics) が 2013 年 6 月臨床現場で行われるエクソーム解析やゲノム解析など網羅的遺伝子検査で検出する IF/SF の取扱いに関して、医療上対応が可能な 28 疾患・56 遺伝子 (2016 年アップデートで 59 遺伝子となった) については原則公開を推奨した⁴⁴⁾。そのうち、がん領域は 16 疾患・23 遺伝子にのぼる。結果を知らせることにより、働き盛りのがん死亡リスクを軽減し、生命予後を改善する医療介入の可能性を考慮している。被検者本人の治療選択や健康管理だけでなく、近親者の腫瘍の早期発見にも役立つ可能性がある。日本においては明確な指針は定まっていないが、AMED ゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(平成 26~28 年度) の中で「偶発的所見・二次的所見への対応についての検討と提言」が作成され、一定数の疾患とバリエーションについては、所見の返却が患者や未発症の家族に対して利益になると述べられている。静岡県立静岡がんセンターが進める新しいがん診断・治療技術の開発を目的としたプロジェクト HOPE 臨床ゲノム研究における IF/SF 結果開示システムを構築しているが、研究参加継続者 1,961 名中約 64% が自身や血縁者の健康維持に役立てたいと結果開示を希望している。その際、IF/SF 結果開示に具体的に満たすべき要件は、

(1) 本来的所見 (一次疾患) を担当する診療科と当該 IF/SF に関係する診療科の両方を含む複数の診療科を持ち、病原性変異が引き起こす様々な臨床像について、予防的検査・診断・治療等の対応が可能であること。

(2) 解析結果の解釈が可能であること (バイオインフォマティクスを配置するとともに、当該 IF/SF に関係する領域の臨床遺伝学の専門家を含む多職種からなる遺伝カンファレンスの実施が可能)。

(3) 患者の心理面のサポートが可能であること (遺伝カウンセラー・臨床心理士等を配置)

ポイントの第 4 は、「適応外使用の壁」である。遺伝子パネル検査より重要な情報が得られても、使用する薬剤が保険適応外になる場合、その使用には大きな壁がある。遺伝子パネル検査から治療に至るまでのプロセスを一連の臨床試験にするなど、検査を治療に結びつけるまでの柔軟な対応、システムの構築が求められる。

9. がんゲノム医療中核拠点病院

厚生労働省は、「日本型プレジジョンメディスン」への取り組みとして、がんゲノム医療中核拠点病院の整備にはいった。(1)がんゲノム医療に関する総合的な施設の体制、(2)遺伝子パネル検査の検体処理の体制、シークエンス、(3)エキスパートパネルの体制、(4)遺伝カウンセリングの体制、(5)遺伝子パネル検査の実施、(6)臨床情報やゲノム情報の収集・管理に関する体制、(7)手術等の生体試料の新鮮凍結保存に関する体制、(8)臨床研究中核に準拠した体制、(9)治験・先進医療等の体制、(10)患者・家族への情報提供体制、(11)がんゲノム医療に関する人材育成や教育等の体制、(12)がんゲノム医療における連携体制、の実績と整備が求められている。当九州大学病院は、平成30年2月「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定に関する検討会」にて全国11施設のがんゲノム医療中核拠点病院の選定を受け、さらなる院内の整備と西日本を中心とした13連携病院とのネットワークの構築を進めている。

検討部会では、国内で使用実績のある遺伝子パネル検査の現状を踏まえて、検査の仕様や対象とする遺伝子リストは様々であることを認識している。非腫瘍部組織や融合遺伝子より得られる臨床上重要な情報に関しては、アッセイのコストとのバランスを取りながら考慮の対象になるとしている。対象は進行がんであることが多く結果が返るまでの時間、必要応じたコンテンツの更新、データの統合や同一条件下での臨床試験実施における効率化のため統一性、集約性が課題であるとしている。

おわりに

本邦でも「プレジジョンメディスン」への取り組みが始まった。近日、がんゲノム中核拠点病院を中心としたゲノムデータの臨床への応用が始まる。しかし、遺伝子解析は依然として高額であり、個人と国の財政を圧迫する可能性もある。日本の技術を活用し検査の効率化と低価格化を実現し、国内のゲノム情報と資本を海外に流出させない努力も必要である。しかし、追いつくことが不可能に思われる現在、「ゲノム医療」の時流に乗って最先端に立ち「その先」を見る努力も重要であると考えます。

参 考 文 献

- 1) Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, and Botstein D : Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 406 : 747-752, 2000.
- 2) Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, and Børresen-Dale AL : Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98 (19) : 10869-10874, 2001.
- 3) Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, and Bernard PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 27 : 1160-1167, 2009.
- 4) Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, Ferree S, Storhoff J, Schaper C, and Cuzick J : Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 31 : 2783-2790, 2013.
- 5) Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, Greil R, Dubsy P, Stoeger H, Rudas M, Jakesz R, Ferree S, Cowens JW, Nielsen T, Schaper C, Fesl C, and Cuzick J : Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy : a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol*. 26 : 1685-1691, 2015.
- 6) Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, Zabaglo L, Mallon E, Green AR, Ellis IO, Howell A, Buzdar AU, and Forbes JF : Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 29 : 4273-4278, 2011.

- 7) Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, and Cuzick J : Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 105 : 1504-1511, 2013.
- 8) Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, Sobol MS, Hall PS, Poole CJ, Cameron DA, Earl HM, Rea DW, Macpherson IR, Canney P, Francis A, McCabe C, Pinder SE, Hughes-Davies L, Makris A, and Stein RC : OPTIMA TMG. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial : No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst.* 108 : pii : djw050, 2016.
- 9) Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelde P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, and Gnant M ; EP Investigators : A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011 17 : 6012-6020, 2011.
- 10) National Comprehensive Cancer Network : <http://www.nccn.org/>
- 11) 日本乳癌学会 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1 治療編. 2015 年版, pp. 152-155. 金原出版, 東京. 2015 : jbcsg.jp/guideline/
- 12) Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, and Wolmark N : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 351 : 2817-2826, 2004.
- 13) Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, and Wolmark N : Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 24 : 3726-3734, 2006.
- 14) Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, Sledge GW, Winer EP, Hudis C, Ingle JN, Perez EA, Pritchard KI, Shepherd L, Gralow JR, Yoshizawa C, Allred DC, Osborne CK, and Hayes DF ; Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy : a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 11 : 55-65, 2010.
- 15) Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S, Nakayama T, Kashiwaba M, Kamigaki S, and Kuroi K ; Japan Breast Cancer Research Group-Translational Research Group : Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S, Nakayama T, Kashiwaba M, Kamigaki S, and Kuroi K ; Japan Breast Cancer Research Group-Translational Research Group : *Cancer.* 116 : 3112-3118, 2010.
- 16) Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, Quinn E, Dunbier A, Baum M, Buzdar A, Howell A, Bugarini R, Baehner FL, and Shak S : Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen : a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 28 : 1829-1834, 2010.
- 17) Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Perez EA, Olson JA Jr, Zujewski J, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin P, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Atkins JN, Berenberg JL, and Sledge GW : Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 373 : 2005-2014, 2015.
- 18) Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, Kraemer S, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Kusche M, Heyl V, Lorenz-Salehi F, Just M, Hofmann D, Degenhardt T, Liedtke C, Svedman C, Wuerstlein R, Kreipe HH, and Harbeck N : West German Study Group Phase III PlanB Trial : First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol.* 34 : 2341-2349, 2016.
- 19) Petkov VI, Miller DP, Howlander N, Gliner N, Howe W, Schussler N, Cronin K, Baehner FL, Cress R, Deapen D, Glaser SL, Hernandez BY, Lynch CF, Mueller L, Schwartz AG, Schwartz SM, Stroup A, Sweeney C, Tucker TC, Ward KC, Wiggins C, Wu XC, Penberthy L, and Shak S : Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay : a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer.* 2 : 16017, 2016.
- 20) van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, and Friend SH : Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 415 : 530-536, 2002.

- 21) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, and Bernards R : A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 347 : 1999-2009, 2002.
- 22) Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, Glas AM, Bogaerts J, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ, Rutgers ET, and van't Veer LJ ; TRANSBIG Consortium : The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 116 : 295-302, 2009.
- 23) Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M, Glas AM, Goulinopoulos V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven JM, Vuylsteke P, Bernards R, Tryfonidis K, Rutgers E, and Piccart M ; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 375 : 717-729, 2016.
- 24) Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y, Kim SJ, Taguchi T, Tamaki Y, and Noguchi S : Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 128 : 633-641, 2011.
- 25) Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N, Shimoda M, Kagara N, Baba Y, Kim SJ, and Noguchi S : Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 140 : 299-306, 2013.
- 26) Naoi Y, and Noguchi S : Multi-gene classifiers for prediction of recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 23(1) : 12-18, 2016.
- 27) <http://www.recurrenceonline.com/>
- 28) Gabriel N, Hortobagyi, James L. Connolly, Carl J. D'Orsi., Stephen B. Edge, Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Donald L. Weaver, David J. Winchester, and Armando Giuliano : Breast Cancer Staging System : AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 48. Breast.
- 29) Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, and Hortobagyi GN : Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 67(4) : 290-303, 2017.
- 30) Melchor L, and Benítez J : The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet.* 132 : 845-863, 2013.
- 31) Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, and Conte P : Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 377 : 523-533, 2017.
- 32) タカラバイオ がん遺伝子検査ホームページ : catalog.takara-bio.co.jp
- 33) 順天堂大学医学部附属順天堂医院腫瘍内科ホームページ : https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/shu-yo/patient/p_release001.html
- 34) 横浜市立大学附属病院 がん遺伝子検査外来 : <https://www.yokohama-cu.ac.jp/fukuhp/section/depts/gan-idensikensa20161209.html>
- 35) 東北大学病院 個別化医療センター : <http://www.hosp.tohoku.ac.jp/departments/d3328/>
- 36) 三井情報株式会社 : www.mki.co.jp
- 37) 京都大学医学部附属病院 がん遺伝子解析 : OncoPrime : <https://oncoprime.cancer.kuhp.kyoto-u.ac.jp>
- 38) 北海道大学 がん遺伝子診断外来 : www.huhp.hokudai.ac.jp/hotnews/detail/00001144.html
- 39) 岡山大学病院 抗がん剤適応遺伝子検査外来 : www.okayama-u.ac.jp/user/hos/koganzai/koganzai.html
- 40) 千葉大学医学部附属病院 がん情報サイト : www.ho.chiba-u.ac.jp/gan/news/clinicalsequence.html
- 41) 国立がん研究センター 遺伝子検査室 : https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2015/1113/02.html

- 42) 東京医科歯科大学医学部附属病院 TMDU 臨床研究ネットワーク
www.tmd-ac.net/
- 43) FoundationOne CDx™ :
<https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx>
- 44) Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG ; American College of Medical Genetics and Genomics : ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med. 15 : 565-74, 2013.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

著者プロフィール

久保 真 (くぼ まこと)

九州大学病院 講師 (九州大学大学院 医学研究院 臨床・腫瘍外科) 医学博士

◆**略歴** 1966年東京都大田区に生まれる。1995年佐賀医大卒業。2003年九州大学大学院医学研究院博士課程修了。2010年米国ロサンゼルス・ベックマン研究所リサーチフェロー。2011年九州大学病院助教 (乳腺グループ主任)。2016年より現職。

◆**研究テーマと抱負** 難治性・治療抵抗性乳癌のメカニズムとトリプルネガティブ乳癌の予後因子の解析とともに、遺伝性腫瘍の診療に取り組んできた。今後は、腫瘍免疫を遺伝子レベルで解明したい。

◆**趣味** 孤独のグルメ, ラグビー, 囲碁6段

Genome-based Medicine for Patients with Breast Cancer

Makoto KUBO, Masaya KAI, Hitomi MORI, Kanako KURATA, Mai YAMADA,
Viva VELASQUEZ, and Masafumi NAKAMURA

Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

During the 21st century, we have witnessed the advancement in technological innovations and significant reduction in the cost of microarrays, which comprehensively analyze gene expression in cancer cells. The field of breast cancer treatment was the first to reap the benefit of this development. The practice of breast cancer has evolved tremendously since the establishment of the era of gene expression profiling. In line with this, “Precision Medicine Initiative” was launched in the United States last January 20, 2015, during President Obama’s State of the Union address. This program shifted the direction of treatment from the “one-size-fits-all-approach” to individualized precise medicine. Even in Japan, the era of tailoring therapies in a patient has started. Patients and tumors are assessed and analyzed individually from a molecular and genetic standpoint in order to select and provide the best and optimal treatment strategy based on the gathered information.

In this article, we summarize the genetic multi-panel tests developed so far (Prosigna[®], EndoPredict[®], Oncotype DX[®], MammaPrint[®], Curebest 95 GC Breast[®], etc.) and substantiate its present and prospective clinical applications in breast cancer.

Key words : Breast cancer, Genome-based medicine, Multigene panel