

研究課題名: 先端のがん医療実施のための地域完結型病理診断
および臨床・病理連携ネットワークの構築

課題番号: H26-がん政策-一般-005

研究代表者: 国立がん研究センター東病院病理・臨床検査科 副科長 桑田 健

1. 本年度の研究成果

初年度の検討から、本研究班は(1)実臨床としての承認済みコンパニオン診断 (CoDx) 実施のためのネットワークと(2)臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークに分けた形で検討を進めた。

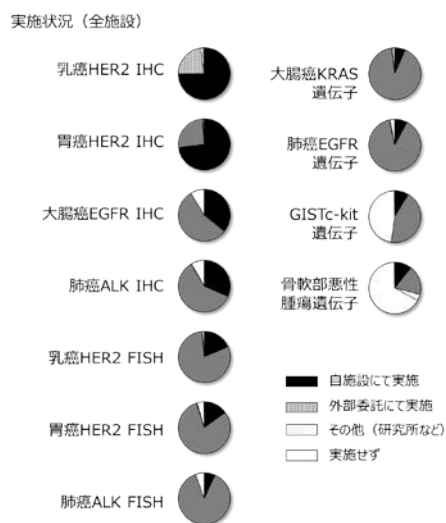
(1)実臨床としての承認済みCoDx実施のためのネットワーク

全国がん診療連携拠点病院宛てに実施したアンケート(回答期限平成27年3月末)の集計とその結果に対する考察を行った。アンケートを送付した409施設中345施設(84.4%)より回答を得た。また回答結果は「都道府県がん診療連携拠点病院と大学病院群(以下、都道府県拠点群)」と「大学附属病院を除く地域がん診療連携拠点病院(以下、地域群)」の二群に分けて比較検討した。主な検討項目について集計結果のまとめを以下に示す。

①CoDx など個別化医療に必要な検査実施について

・免疫染色およびFISH法検査については、承認後1年未満(アンケート実施時)の肺癌ALK免疫染色検査も含めて90%以上の施設で検査が実施されていた。本邦において新規検査法の導入は比較的円滑に実施されていると考えられた。一方、一部の施設では標準治療となった分子標的治療薬適応判定に必須のCoDxが承認から数年以上を経ても実施されておらず、一部のがん診療連携拠点病院では標準治療の提供を十分行えない可能性がある。

・外部委託検査実施に際し、特に都道府県拠点群では免疫染色やFISH法といった保険収載上病理診断に属する検査項目でも、結果報告に病理部門が関与しない率が高い。医療法上、衛生検査施設で病理診断・判定は実施不可能であり、精度管理の担保されない検査結果が直接臨床科に渡っている現状が危惧される。



②新規検査導入および病理診断部門ネットワークについて

・新規検査法導入に当たり、自施設実施か外部委託かの判断にもっとも影響するのは検査設備であった。免疫染色については抗体と同一メーカーの自動染色装置が必要となることが多く、保有する自動免疫装置とは異なるメーカーの抗体がCoDxとして承認された場合には、外部委託になると予想される。

・自施設での実施か外部委託かの判断について、検査頻度は上位に入ったが、陽性頻度を上げた施設は少数であった。希少癌が自施設での実施になりにくい一方、頻度の高いがん種(たとえば4大がん)では希少フラクションであっても自施設で実施する可能性が高いと予想される。

・新規検査法に関する情報入手先として、現状は試薬・機器メーカーや製薬企業の頻度が高かった。一方、病理診断部門ネットワークでの希望は日本病理学会が第一位で、続いて

国立がん研究センター、厚労省と公共的機関が上位を占めた。

・病理診断部門ネットワークについては90%以上の施設が肯定的であった。提供情報として分子標的治療薬から検査実施・判定に至るまで包括的内容が希望されていた。情報発信のタイミングは薬事承認直後が40%ともっとも高かったが、薬事承認以前での希望が43%あった。

③上記アンケート結果を踏まえた対応

病理診断部門ネットワークの提供元として日本病理学会を挙げた回答が最も多かったことなどを踏まえ、日本病理学会によるネットワーク構築と本研究班における最終提言作成への連携を公式に依頼した。具体的に挙げた検討項目は以下の通りである。

- 1) 新規コンパニオン診断の導入・実施に関する情報・技術提供体制
- 2) 病理組織標本を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目への関与
- 3) 衛生検査施設において実施されるコンパニオン診断に対する精度管理

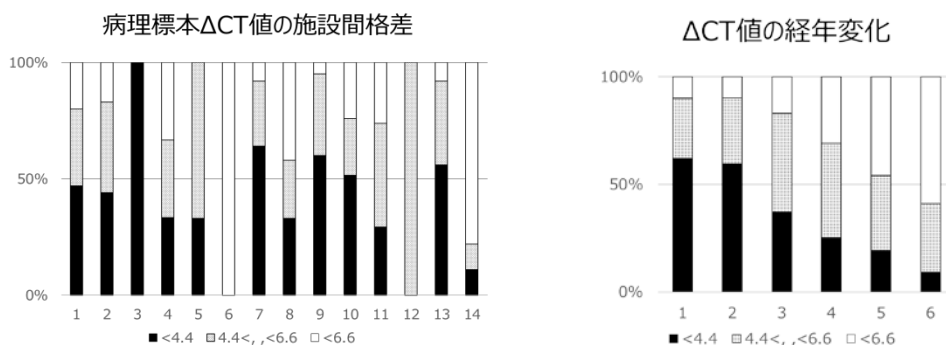
これに対して、日本病理学会より医療業務委員会（委員長 阪大 森井英一教授）を窓口とするとの回答があり、以後森井教授とは上記3項目および臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワーク（後述）に関する意見交換を行っている。

(2)臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワーク

本年度は未承認診断法に関する臨床・病理ネットワークとして国立がん研究センターが多施設共同臨床研究として実施するGI-SCREENと連携しながら検討した。GI-SCREENでは各施設より提出された病理組織標本に対して次世代シーケンサー(NGS)による143遺伝子変異・増幅および融合遺伝子についての検査を米国CLIAラボで実施している。このため各施設より提出される病理組織標本の質の担保が重要と考えられた。これまでの検討の中で、検査の成功に関わる因子として病理組織標本における1) 腫瘍細胞比、2) 腫瘍細胞量、3) 固定条件、および4) 経年変化が同定された。特にqPCR法を用いた Δ CT値が検査成功の可否と関連していることを明らかにした。

このような情報を各施設の病理部門に情報提供することの有用性を測るため、参加19施設の病理部門向けに検査に関する情報を解説したパンフレットを作成し配布した。同時に行ったアンケートでは回答を得たいずれの施設からも有用との意見をいただいた。

続いて各施設から提出された病理組織標本の Δ CT値を比較検討したところ、施設間格差が存在することが明らかになった。143遺伝子での解析が可能と判断される Δ CT値4.4未満の割合を指標にした場合、その割合は最大100%-最低0%と施設間で大きく異なることが明らかになった。



また全体として過去検体ほどDNAの劣化が

認められ、作製より5年以上経過した病理組織標本では Δ CT値4.4未満の割合はわずか9%しかないことが明らかとなった。

併せて、地域病理連携をすでに確立している筑波大学および北海道大学において、地域病院を受診する対象患者さんを臨床研究であるGI-SCREENに登録・検査実施をするための体制構築を行い、筑波大学については実際に登録症例を得るに至った。

2. 前年度までの研究成果

全国がん診療連携拠点病院の現状把握ならびに病理部門からの病理ネットワークに対するニーズ集積のため、各施設で実施される個別化医療提供に必要な病理診断・検査（特にコンパニオン診断）の内訳と検査実施施設（自施設、衛生検査機関等）等に対するアンケート調査を実施した（回答期限が平成27年3月末のため解析は平成27年度の内容として実施した）。また分担研究施設である筑波大学を中心に、地域病理診断連携を通じた個別化医療にかかわる病理診断・検査の集約化ならびに臨床研究において地域病院症例に対し未承認検査を円滑に実施する手順について、臨床・病理双方から検討した。新規診断法としてNGS技術を用いた遺伝子変異プロファイリング（クリニカルシーケンス）を選択し、実施に関わる技術・知識について分担研究施設間で情報共有し、臨床から病理に求められるニーズを抽出した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本年度、第61回日本病理学会秋期特別総会シンポジウム「病理業務におけるコンパニオン診断」において「コンパニオン診断を支える国内インフラ整備」と題した講演を行い、本研究班で得られた知見を全国の病理医と共有することができた。

今後NGS技術を用いた遺伝子解析の導入が予想されているが、対象検体が病理組織標本であっても、保険収載上は第3部検査項目になる可能性が高い。またコスト面的に自施設での実施ではなく外部検査機関への委託になると予想される。これまでの承認済みCoDxに関する検討から明らかになった現在の病理診断部門における課題（すなわち免疫染色・FISH法以外の検査に関して、全国の病理医は十分な情報が得られず、また無関心であること）はNGS技術を用いた解析を本邦に導入する際の障害になる可能性がある。今後病理組織標本を用いたゲノム解析等の個別化医療実現のための検査を導入・実施してゆくためには、全国の病理診断部門が病理組織標本中の核酸に関する精度・品質管理を行い、それを用いた新規検査法についての情報を得ておく必要がある。そのためには、全国の病理診断部門・病理医に対する啓蒙・教育が不可欠であり、最も有効なのは臨床医との連携と日本病理学会を始点とする情報発信であるとの結論に至っている。最終年度においてこれを実現するための提案を病理・臨床分担研究者ならびに日本病理学会とともに立案する。またSCRUM-JAPANとの連携による検討を継続し、参加する施設が各地域の医療機関からの患者登録と検体収集を行うHub-and-Spoke体制構築のための病理診断部門の役割についても引き続き検討する。

4. 倫理面への配慮

本研究では、コンパニオン診断技術について自施設と臨床検査施設での実施の条件を比較検討する内容が予定される。また臨床研究推進のための病理ネットワークに関する研究として共同研究者吉野が研究代表を務める臨床研究「進行再発大腸がんにおけるKRAS minor, BRAF, NRAS, PIK3CAなどのがん関連遺伝子変異のプロファイリングの多施設共同研究GI-Screen」と連携し、病理組織標本の取り扱いに関する情報を利用する。いずれも「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行予定）」に従い、対象となる患者よりインフォームドコ

ンセントを取得し、また研究実施については各施設の倫理審査委員会による承認を受けて実施される。本研究は「ヘルシンキ宣言」の精神のもと、患者の人権に十分配慮し、患者が不利益や危険を被らないように十分な配慮を行う。なお本研究では次世代シーケンサー技術など新規診断法についての検討が行われるが、ヒトゲノム情報を対象とした研究は含まれない。

5. 発表論文
該当なし

6. 研究組織

| ①研究者名 | ②分担する研究項目 | ③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所) | ④所属研究機関における職名 |
|--------|--------------------------|-----------------------------|---------------|
| 桑田 健 | 研究の統括と遂行 | 国立がん研究センター東病院・病理学 (同上) | 副科長 |
| 土井 俊彦 | 国内外新薬開発情報収集と情報提供 | 国立がん研究センター先端医療開発セ・内科学 (同上) | 科長 |
| 吉野 孝之 | 臨床連携ネットワーク構築 | 国立がん研究センター東病院・内科学 (同上) | 科長 |
| 土原 一哉 | 先端的遺伝子解析技術導入 | 国立がん研究センター先端医療開発セ・TR分野 (同上) | 分野長 |
| 関根 茂樹 | コンパニオン診断にかかわる病理ネットワークの検討 | 国立がん研究センター中央病院・病理学 (同上) | 医長 |
| 加藤 健 | 先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出 | 国立がん研究センター中央病院・内科学 (同上) | 医長 |
| 野口 雅之 | 地域臨床・病理連携ネットワークの検討 | 筑波大学大学院・医学医療系・診断病理学 (同上) | 教授 |
| 森脇 俊和 | 地域臨床・病理連携ネットワークの検討 | 筑波大学大学院・内科学 (同上) | 講師 |
| 石川 雄一 | コンパニオン診断にかかわる病理ネットワークの検討 | がん研究会がん研究所病理部 (同上) | 部長 |
| 高橋 俊二 | 先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出 | がん研究会有明病院・総合腫瘍科 (同上) | 部長 |
| 中島 孝 | コンパニオン診断にかかわる病理ネットワークの検討 | 静岡県立静岡がんセンター病理診断科 (同上) | 部長 |
| 山崎 健太郎 | 先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出 | 静岡県立静岡がんセンター消化器内科 (同上) | 医長 |
| 小松 嘉人 | 地域臨床・病理連携ネットワークの検討 | 北海道大学病院腫瘍センター (同上) | 副センター長・教授 |
| 畑中 豊 | 地域臨床・病理連携ネットワークの検討 | 北海道大学病院コンパニオン診断研究部門 (同上) | 教授 |