

研究課題名：先端的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

7月14日に国立がん研究センター（国がんセ）東病院において第一回班会議を実施した。研究分担者一名を除く研究代表者・分担研究者全てが出席した。また北海道大学医学部コンパニオン診断学研究部門 畑中豊講師ならびに国がんセ東病院呼吸器内科 後藤功一科長がオブザーバー兼演者として参加した。その他、国がんセ東病院病理部門の医師5名が参加した。

まず研究代表者より、本研究班の意義について以下の背景説明を行った；

「分子標的治療薬の適応を決めるコンパニオン診断（CDx）が病理診断において大きな位置を占めるようになった。CDxは患者の治療法選択に直結し従来の形態診断と同様、あるいはそれ以上に重要であるが、病理専門医が絶対的に不足する現状で全国の病理医が今後増加する新規CDxに対応することは難しい。このため全国がん診療連携拠点病院（がん拠点病院）病理部門にCDxに関する情報を迅速に提供し、各がん拠点病院がそれぞれの地域におけるCDx実施をサポートする仕組みが望ましいと考える。

加えて、がん薬物治療において遺伝子変異等による層別化が進み、特定がん腫のなかで数%の希少フラクションを対象とする治療法も登場した。今後の臨床研究の方向性として、特定の遺伝子変化を有する症例抽出のためのスクリーニングと、そこで抽出された症例に対し治療薬の効果を検討する臨床試験の2本立てになると予想される。このような臨床研究におけるスクリーニングおよび新規診断法の開発・検証に病理組織標本は有用であり、病理組織標本を管理する病理部門と臨床との連携がより一層求められる。」

また本研究班で検討する「先端的がん医療実施に必要な病理診断」について「分子標的治療薬適応判定のためのCDxや遺伝子変化等による症例層別化のためのクリニカルシーケンス（CS）など、個別化医療実施のための病理診断・検査」としたい旨の提案があり、了承された。

続いて1）筑波大学が実施する茨城県下がん診療病院を対象とした病理診断連携（つくばヒト組織診断センターTHDU）（共同研究者野口）、2）北海道大学で整備中の道内がん診療病院を対象としたコンパニオン診断拠点病院機能（北大畑中）、3）国がんセ東病院が実施する消化器がんスクリーニングシステムネットワークGI-Screen（共同研究者吉野）、4）国がんセ東病院・早期探索的臨床研究センターが実施するRET融合遺伝子陽性肺がん（RET肺がん）スクリーニングネットワークLC-SCRUMとRET肺がんを対象とした医師主導治験LURET試験（国立がんセ東後藤）について情報提供を受けた。

上記の内容を踏まえ、本研究班において検討・提案する病理・臨床ネットワークについてのディスカッションを行った。ここであがった意見のうち主なものは以下の通り

- ・都道府県および地域がん拠点病院で実施されているCDx・遺伝子検査やネットワークの現状についての把握が必要（→本年度アンケート実施）
- ・静岡県では予算がついて県内病理専門医向けの講演会を行っているが、他県の動向は？（→都道府県がん拠点病院を対象にアンケート実施予定）
- ・がん拠点病院にCDxを集約化することについて、地域病院が希望するかどうか確認が必要。CDxは治療に直結するので、QA/QCがとれないのであれば検査会社で実施の方が良いのではな

いか？（→地域病理連携を実施する共同研究施設にて検討予定）

・ CDx は新規薬剤を使用したい臨床医からの依頼で実施することが多いのでは？新規 CDx 情報を提供するネットワークの窓口は病理医で良いのか（→本年度アンケート実施）

・ 診断のためのネットワークと臨床研究のためのネットワークを分けた説明が必要（→ネットワークの目的を診断（or 承認済み検査）と臨床研究（or 未承認検査）の2つに分けて検討）

・ 治療に直結する未承認検査は必然的に治験への誘導を想定することになり、今回の研究として適切か？（→NGS技術を用いたCSによるスクリーニングのみ実施するGI-Screenと連携する）

・ 臨床研究において関連施設の病理標本を扱う場合、IC や IRB についての検討も必要（→GI-Screenに参加する共同研究施設の臨床側共同研究者による検討を予定）

・ がん拠点病院で実施される形態学的病理診断に関する検討はしないのか（→本研究班での対象は免疫染色・遺伝子診断に限定）

上記を踏まえ、本年度は以下を実施した

1. 診療のための臨床・病理ネットワークに関する検討

1) 全国がん診療連携拠点病院病理診断部門に対し、個別化医療にかかわる病理診断・検査実施状況ならびに地域病理診療連携に関するアンケート実施（研究代表者）：409施設に送付し265施設から回答を得た（1/5現在）。これにより全国がん拠点病院病理部門の現状ならびにネットワークに求められるニーズが把握される。

2. 臨床研究のための臨床・病理ネットワークに関する検討

1) 病理組織標本を用いた遺伝子解析を実施する臨床研究（GI-Screen）で発生した、病理標本に関する問題や病理に求めたい事項の抽出（国がん東・中央、がん研）：病理組織標本提出に関わる病理手順書を作成した。それを実施する上での問題点として、病変部位のマーキング不備などが頻度の高い事象として挙げられた。

2) 地域医療施設に対する治験参加機会提供ならびに新規遺伝子検査実施に関わる地域病理診断連携の役割（筑波大）：GI-Screenへの地域医療施設症例登録とそれに関する病理標本提出手順を検討。現在各施設IRBへの申請ならびに臨床とTHDCの連携体制についての検討中。

2. 前年度までの研究成果

平成26年度採択

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

我が国における日本病理学会認定病理専門医は2,100余名に過ぎず、がん対策推進基本計画などでも繰り返し日本の病理診断医不足についての懸念が示されている。

今後は病理診断医の減少傾向には歯止めがかかり、わずかながら増加に転ずると予想されているが、CDxなど個別化医療実施に必要な病理診断情報など病理医が担う責務は急速に増大しており、若手病理医にとどまらず、すべての病理専門医に対する最新知識の提供や教育体制、ならびに新規分子標的治療の普及に必須なCDx導入を助ける技術情報提供や精度管理体制の整備が急務である。

一方、臨床研究においても特定の遺伝子変化を有する全体の数%に相当する希少フラクション抽出のため、研究実施施設が地域医療圏から効率的に対象症例を集積する必要性が生じている。地域病理連携を活用し地域医療機関を受診する患者に臨床研究参加のためのスクリー

ニング検査を実施することが有効と予想されるが、倫理面も含め今後実施に必要な体制整備を行ってゆく必要がある。また次世代シークエンサー技術等を用いた病理組織検体を対象とする新規検査においても検体情報や質の担保が必要不可欠であり、その開発や検証にあたり病理医の積極的な参加を促すことが重要である。

本研究班では、わが国におけるがん個別化医療など先進的医療実施のため、①CDx など承認済み検査の導入・実施、ならびに②臨床研究（とくに症例スクリーニング検査）および新規検査法開発・検証、の両面から病理に求められるネットワーク実現に向けた検討を行う。

次年度以降の実施予定は以下の通り

1. 承認済み検査法導入・実施のための臨床・病理ネットワークに関する検討

- 1) 個別化医療実施のための病理診断・検査に関する情報共有を目的とした全国がん拠点病院病理ネットワークの構築：国がんおよび研究分担施設による小規模ネットワークでの情報共有に関する検証と問題点抽出（全施設）
- 2) 講演会等を利用した地域病理医向け情報提供に関する検討（静がん）
- 3) 地域病理診断連携を利用した個別化医療のための病理診断・検査集約化に関する検討（筑波大、北大）
- 4) 自施設実施と衛生検査施設委託による検査精度管理に関する検討（国がん東、中央）
- 5) 日本病理学会（精度管理委員会等）ならびに日本病理精度保証機構と連携した政策提案

2. 臨床研究および新規検査法開発・検証のための臨床・病理ネットワークに関する検討

- 1) 地域病理連携を利用した臨床研究で実施される新規遺伝子検査法提供に関する検討（筑波大、北大）
- 2) 新規遺伝子検査技術と病理の関わりについての検討：アンケート実施およびシンポジウム企画（研究代表者他）

本研究により、全国がん拠点病院病理部門のニーズに即した臨床・病理ネットワークについて、小規模な病理ネットワークモデルを用いた検証を行ったうえで提案できる。あわせてこのネットワークを用いた新規 CDx 実施状況や精度管理体制についても提案する。また地域における CDx 集約化についてその利点と問題点を明らかにし、提言をまとめる。あわせて衛生検査施設への検査委託についても考察する。

臨床研究ならびに新規検査法開発・検証については、CS を例に今後導入が予想される新規遺伝子解析技術と病理診断部門の関わりについての意見集約を行う。

以上によりがん拠点病院病理診断部門における CDx の円滑な導入がなされ、新規分子標的治療薬など先進的医療の全国への普及やがん拠点病院で実施される臨床研究への地域医療機関からの参加、さらには本邦での新規診断法開発を可能とし、また病理専門医の業務負担の軽減をはかる臨床・病理ネットワークのあり方を示せる。

4. 倫理面への配慮

本研究では、CDx について自施設と衛生検査施設での実施することを比較検討する内容が予定される。また臨床研究および新規検査法開発・検証に関する部分では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NGS技術に関する検討が行われる可能性があるが、ヒトゲノム情報を対象とした研究は行わない。

5. 発表論文（本研究班の直接的な成果ではないが、関連したもの）

1. Higaki E, Kuwata T, et al. Gene copy number gain of EGFR is a poor prognostic biomarker in gastric cancer: Evaluation of 855 patients with brightfield dual in situ hybridization (DISH) method. Gastric Cancer in press
2. Nishida Y, Kuwata T, et al. A novel gene-protein assay for evaluating HER2 status in gastric cancer:simultaneous analyses of HER2 protein overexpression and gene amplification reveal intratumoral heterogeneity. Gastric Cancer in press
3. Kushima R, Kuwata T, et al.: Interpretation of HER2 tests in gastric cancer: confirmation of interobserver differences and validation of a QA/QC educational program. Virchows Arch. 2014 464(5):539-45

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東病院/早期・探索的臨床研究センター・内科学(同上)	科長
吉野 孝之	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早期・探索臨床的研究セ・TR研究(同上)	分野長
関根茂樹	コンパニオン診断実施体制整備	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	地域病理診断連携の検討	筑波大学大学院・診断病理学(同上)	教授
遠藤 慎治	地域臨床ネットワーク構築	筑波大学大学院・内科学(同上)	講師
石川 雄一	コンパニオン診断実施体制整備	がん研究会がん研究所・病理学(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・腫瘍内科学(同上)	部長
中島 孝	コンパニオン診断実施体制整備	静岡県立静岡がんセンター・病理学(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・内科学(同上)	医長