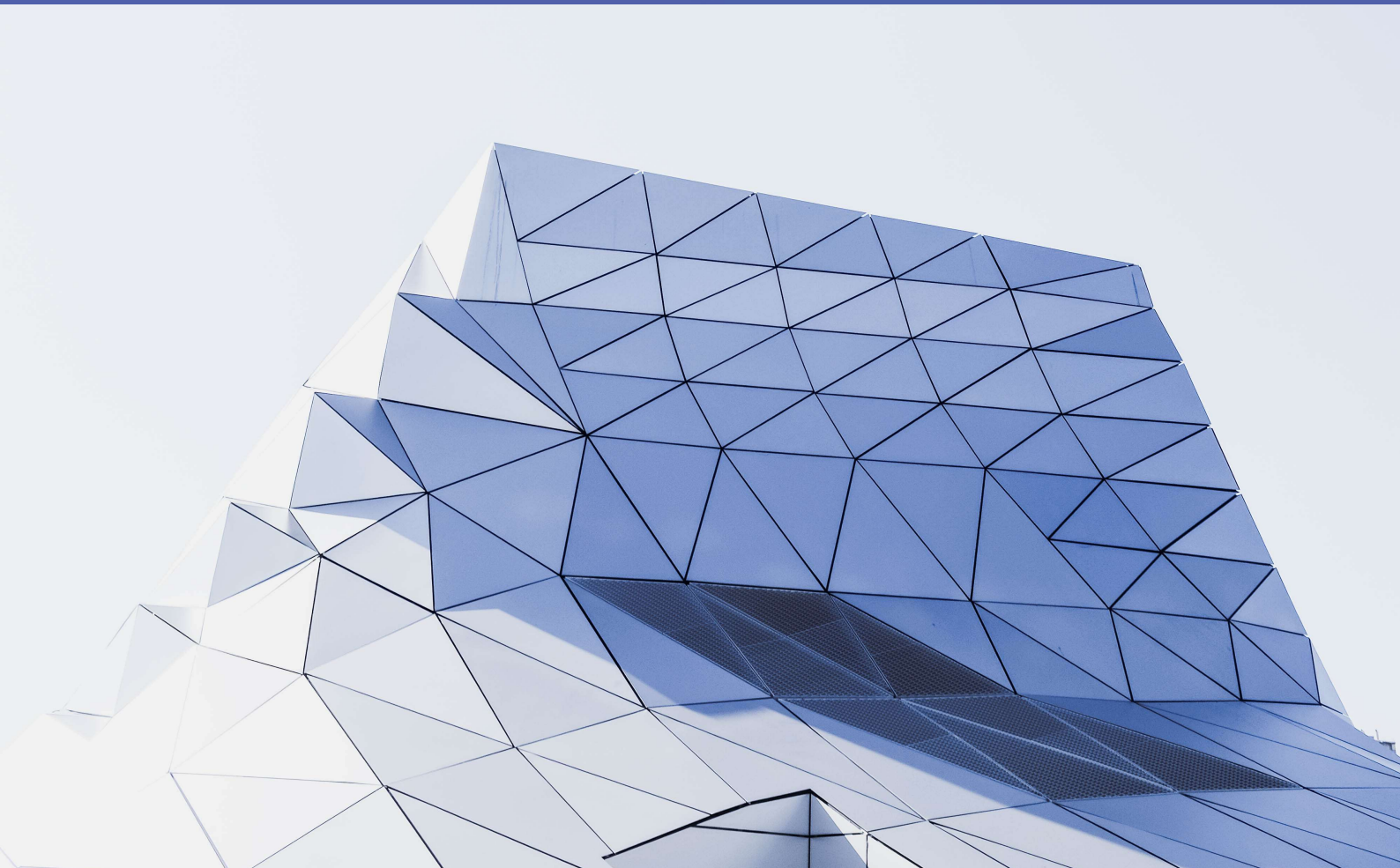


文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン』採択事業  
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

# 令和4年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書

2022. 11/2 水



# 令和4年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書 目次

タイトル	ページ
1. ご挨拶	1
2. 開催概要	2
3. 参加者一覧	3
4. 講演等の内容	5
講演 1 「キャリアパス ー肺癌治療のアンメットニーズに取り組む呼吸器内科医の視点からー」 マクマスター大学 大坪 孝平 博士研究員	5
講演 2 「イリノテカン耐性関連遺伝子の探索」 久留米大学 緒方 傑 助教	7
講演 3 「成人 T 細胞白血病・リンパ腫の新規バイオマーカー探索研究」 琉球大学 博士前期課程学生 上原 亜伊佳	10
症例検討 「包括的がんゲノムプロファイリングを行った胆管がんについて」 九州大学 磯部 大地 助教	13
特別講演 「がんゲノム医療の現状～長崎大学の取り組みを含めて～」 長崎大学 芦澤 和人 教授	17
5. アンケート集計結果	19

## 1. ご挨拶

九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 教授 馬場 英司  
(九州大学コーディネーター、北部エリア部会長、幹事コーディネーター)

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン』の事業として、九州拠点では平成 29 年度より「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」を実施しており、九州・沖縄の10大学が連携して、がん医療・教育現場の新たなニーズに応えるがん専門医療人材の育成に取り組んでいます。この主な課題としては、小児がんや希少がんに対する医療の確立、ライフステージに合ったがん医療の提供、そして既に日常診療に浸透してきたがんゲノム医療が挙げられます。私たちは医療現場において、これらの課題に関わる具体的な数多くの問題を適切に解決し、より質の高いがん医療を提供する力を習得する必要があると考えられます。

その一環として各大学のがんプロ履修生と教員が一同に会し、がん医療・教育の新ニーズに関するテーマについて情報共有と議論を行うための「九州がんプロ全体研修会」を毎年開催してまいりました。新型コロナウイルス感染拡大に伴い、令和2年度よりオンライン開催となり、対面での開催のご要望もございましたが、誠に残念ながら今年度は予算の関係上、実現する事はできませんでしたが、がんプロ履修生や教員、多職種の専門家など多くの方々にご参加頂ける機会となり、講演やグループワークを通じて大学、職種、専門領域の異なるメンバーとの相互の交流を深め、より視野の広いがん医療専門家の育成に貢献できるものと期待しています。

今回、長崎大学の芦澤和人先生に「がんゲノム医療の現状」についてご講演をお願いしました。近年では遺伝子検査における技術進歩により、がんゲノム医療の実用化が急速に進む一方で、医療機関における体制整備はまだ十分ではなく、高度なゲノム情報の知識を持つ専門医の不足など、本プランの重要な課題でもあります。

本研修会におきましてご講演を頂きました先生方、研修会の運営にご尽力下さいましたがんプロ事業担当の教員、事務担当の皆様にご心よりお礼を申し上げます。



## 2. 開催概要

【目的】がん治療に関して専門的な研修を行う。九州がんプロ各施設間の情報交換を行う。

【日時】令和4(2022)年 11月2日(水)14:00~17:00

【形式】Zoom meeting

技術協力:九州大学病院国際医療部アジア遠隔医療開発センター(TEMDEC)

【対象者】九州がんプロ参画大学の、がんプロコース大学院生・インテンシブコース履修生、  
がんプロコース担当者

【スケジュール】

司会進行:磯部 大地 助教(九州大学)

時間	内容
14:00~14:10(10分)	1. 開会式 ・開式の辞 九州大学 馬場 英司 教授
14:10~14:30(20分)	2. 講演「キャリアパス－ 肺癌治療のアンメットニーズに取り組む呼吸器内科医の視点から」 座長:琉球大学 福島 卓也 教授 演者:マクマスター大学 Firestone 呼吸器研究所 大坪 孝平 博士研究員
14:30~14:50(20分)	3. 講演「イリノテカン耐性関連遺伝子の探索」 座長:長崎大学 芦澤 和人 教授 演者:久留米大学大学院外科学講座 緒方 傑 助教
14:50~15:10(20分)	4. 講演「成人T細胞白血病・リンパ腫の新規バイオマーカー探索研究」 座長:久留米大学 唐 宇飛 教授 演者:琉球大学大学院保健学研究科 博士前期課程学生 上原 亜伊佳
15:10~15:25(15分)	休憩
15:25~16:15(50分)	6. 「包括的がんゲノムプロファイリングを行った胆管がんに関する症例検討」 座長:佐賀大学 勝屋 弘雄 診療准教授 症例説明:九州大学 磯部 大地 助教 (症例説明 10分、グループワーク 25分、発表 5分、まとめ・解説 10分)
16:15~16:55(40分)	7. 特別講演「がんゲノム医療の現状～長崎大学の取り組みを含めて～」 座長:福岡大学 高松 泰 教授 演者:長崎大学 芦澤 和人 教授
16:55~17:00(10分)	7. 閉会式 ・閉会の辞 琉球大学 福島 卓也 教授



### 3. 参加者一覧

No	大学名	氏名	※	職種	専門分野	身分
1	九州大学	馬場 英司	/	医師	血液・腫瘍内科	教授
2		有村 秀孝	/		基礎放射線科学領域	教授
3		磯部 大地	/	医師	血液・腫瘍内科	助教
4		上原 康輝	/	医師	腫瘍内科	大学院生
5		田口 綾祐	/	医師	腫瘍内科	大学院生
6		山家 覚	A	医師	腫瘍内科	大学院生
7		是石 咲耶	/	医師	腫瘍内科	大学院生
8		田ノ上 絢郎	/	医師	腫瘍内科	大学院生
9		川上 穰	A	医師	産婦人科	大学院生
10		前田 裕美子	/	医師	婦人科	大学院生
11		小野 裕也	/	医師	呼吸器外科	大学院生
12		峯 圭佑	/		臨床薬学	大学院生
13		兒玉 拓巳	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
14		平川 勇也	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
15		小嶋 悠斗	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
16		内野 恭美	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
17		赤坂 玲河	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
18		稲富 輝	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
19		山根 崇史	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
20		平田 裕大	/	診療放射線技師	保健学科	大学院生
21		高藤 将平	/		保健学科	大学院生
22		YiZhi Tong	/		保健学科	大学院生
23		Jin Yu	/		保健学科	大学院生
24		古田 凜太郎	/		医用量子線科学	大学院生
25		本井傳 健太	/		医用量子線科学	大学院生
26		亀川 飛勇馬	/		医用量子線科学	大学院生
27		中嶋 美沙希	/		医用量子線科学	大学院生
28		岸田 大典	/		医用量子線科学	大学院生
29		立石 賢	/		医用量子線科学	大学院生
30		森 皓平	/			大学院生
31		清水 美里	/			大学院生
32		長友 勇樹	/			大学院生

#### 4. 講演等の内容

33		品川 晴哉				大学院生
34		崔 雲昊				大学院生
35		瀬尾 友之				大学院生
36		江口 範士朗				大学院生
37	福岡大学	高松 泰		医師	腫瘍・血液	教授
38		永森 しおり		教育技術職員		
39	久留米大学	唐 宇飛		医師	外科学	教授
40		緒方 傑		医師	外科学	助教
41	大分大学	内匠 陽平		医師	呼吸器・乳腺外科	大学院生
42	長崎大学	芦澤 和人		医師	放射線診断	教授
43		上野 和美		看護師		准教授
44		赤城 和優		医師		大学院生
45		大沼 瑞穂		医師	口腔外科	大学院生
46		本田 徳鷹		医師	呼吸器内科	大学院生
47		朝野 寛視		医師	呼吸器内科	大学院生
48		道山 智子		事務職員		
49	佐賀大学	勝屋 弘雄		医師	血液腫瘍内科	講師
50	鹿児島大学	鈴木 紳介		医師	造血管腫瘍	特例講師
51	琉球大学	福島 卓也		医師	血液内科	教授
52		今泉 直樹		臨床検査技師		准教授
53		崎浜 秀悟		臨床検査技師		助教
54		上原 亜伊佳			血液免疫学	大学院生
55	産業医科大学	吉野 潔		医師	婦人科腫瘍	教授
56	マクマスター大学	大坪 孝平		医師	呼吸器内科	博士研究員
57	九州がんプロ事務局	洞ノ上 真貴		事務職員		
58	TEMDEC	富松 俊太				特任助教

(※A:症例検討グループワーク参加者)

■参加者合計:58名

### 【はじめに】

演者は 2010 年 4 月に九州大学大学院のがん専門医師養成コース(がんプロ)へ入学し、2014 年 3 月に大学院を修了、その後は呼吸器内科専門医およびがん薬物療法専門医として主に肺癌の診療・研究に従事している。本研修会では、がんプロ卒業生として現在に至るまでの経歴を紹介する機会を頂いた。

### 【大学院での基礎研究】

初期研修終了後、九州大学呼吸器科へ入局し、2 年間の関連病院での勤務を経て大学院へ入学した。入学後は九州大学生体防御医学研究所のゲノム腫瘍学分野で基礎研究(研究テーマ:肺における Hippo 経路遺伝子 MOB1 の機能解析)をスタートした。毎日朝から夜遅くまで実験を行うも、思うように結果が出ず、心身ともに苦しい大学院生活であった。大学院修了時点でも論文を投稿することができず、研究開始から 6 年後に学位を取得することができた。

### 【外来化学療法室勤務(がん薬物療法専門医として)】

大学院修了後から学位取得までの期間は、がん薬物療法専門医として九州大学病院の外来化学療法室に勤務した。利用患者数は年々増加しており、2017 年度には初めて年間利用件数が 1 万件を突破した。主な業務内容は静脈ルート確保、ポート穿刺、外来化学療法室利用患者の診察、過敏反応や薬剤漏出への対応、院内化学療法レジメンの審査・管理などであった。

### 【医師主導治験の実施(がん幹細胞を標的とした治療開発)】

学位取得後、九州大学病院呼吸器科と慶應義塾大学医学部先端医科学研究所(佐谷秀行先生)との共同研究として「進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたシスプラチン・ペメトレキセド療法に癌幹細胞を標的とするサラゾスルファピリジン併用する第 I 相医師主導治験」を実施した。演者は本治験においてプロジェクトマネージャーを担当し、九州大学病院で初めて医師主導治験の完遂に成功した。

### 【市中病院勤務】

その後、2019 年 4 月からは市中病院(北九州市立医療センター呼吸器内科)へ異動した。同施設では「最新のエビデンスに基づいた質の高い肺癌診療の提供」と「臨床研究実施体制の整備」に注力し、医師主導治験を含む複数の治験を実施することができた。

### 【国内第Ⅲ相試験の実施(IPF 合併肺癌を対象とした治療開発)】

また、病院大学病院時代から取り組んでいた特発性肺線維症(IPF)合併肺癌を対象とした臨床試験の事務局業務も継続した。IPF 合併進行肺癌の症例は、これまで大規模な臨床試験が行われたことがなく、標準治療の開発は重要な臨床的課題(アンメットニーズ)となっていた。そこで、全国の 100 以上の施設との共同研究として、IPF 合併進行非小細胞肺癌を対象とした世界初のランダム化第 III 相試験(J-SONIC)を実施した。本試験において、IPF 合併進行非小細胞肺癌に対してはカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法が安全に実施可能であること、さらにニンテダニブと化学療法の併用も治療選択肢となることを報告した。

### 【海外留学】

市中病院での勤務終了後、IPF 合併肺癌の病態についてさらに深く研究すべく、2022 年 6 月よりカナダの McMaster 大学へ留学した。現在は同大学附属の Firestone 呼吸器研究所で Postdoctoral Fellow として基礎研究に従事しており、充実した研究生活を送っている。

### 【最後に】

決して順調なキャリアではなく、特に大学院時代は辛い思い出ばかりだが、多くの指導者や同僚に支えられて肺癌の基礎研究、臨床研究を続けることができた。自分の仕事が将来患者さんに届くことを夢見つつ、これからも肺癌治療のアンメットニーズに対するエビデンスの創出に取り組んでいきたい。

**進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたシスプラチン・ペメトレキセド療法に癌幹細胞を標的とするサラゾスルファピリジン併用する第I相医師主導治験**

【対象】 進行非扁平上皮非小細胞肺癌  
【治療スケジュール】

	Day1	8	15	22	29	36	43
シスプラチン (75 mg/m <sup>2</sup> )	○			○			○
ペメトレキセド (500 mg/m <sup>2</sup> )	○			○			○

サラゾスルファピリジン

DLT(用量制限毒性) 評価期間

DLTの定義

- Grade 4の好中球数減少が7日以上継続。Grade 4の発熱性好中球減少。
- Grade 4の血小板数減少。Grade 3以上の非血液毒性。
- Grade2以上の肺炎。1コース中の服薬割合が70%を下回る場合。

本治験におけるサラゾスルファピリジンの投与量

	1日投与量	用法・用量
レベル1	1.5 g	1回500mg 1錠を1日3回投与
レベル2	3.0 g	1回500mg 2錠を1日3回投与
レベル3	4.5 g	1回500mg 3錠を1日3回投与
レベル4	6.0 g	1回500mg 4錠を1日3回投与
レベル5	7.5 g	1回500mg 5錠を1日3回投与

**IPF合併進行非小細胞肺癌を対象とした世界初のランダム化第III相試験**

**J-SONIC; Japanese Intergroup Study of Nintedanib for NSCLC with IPF**

- ・IPF合併非小細胞肺癌
- ・化学療法歴なし
- ・PS: 0-1
- ・年齢: 20歳以上 (n=240)

カルボプラチン + nab-パクリタキセル 3週毎, 4 サイクルまで

1:1 (割付調整因子: ①GAP score ②組織型 ③病期)

カルボプラチン + nab-パクリタキセル 3週毎, 4 サイクルまで

ニンテダニブ 150 mg 1日2回連日投与

ニンテダニブ 150 mg 1日2回

主要評価項目: IPF無増悪生存期間

予定登録症例数: 240例 (1群 120例)

登録期間: 3年

**【背景】**

がん治療を考える上で、殺細胞性抗がん剤への感受性低下ならびに耐性獲得は重要な課題である。抗がん剤感受性低下・耐性化に関与する遺伝子群は複数存在すると考えられているが、未だ十分には解明されていない。

**【目的】**

ジントラップ挿入変異細胞ライブラリー (Chinese Hamster Ovary: CHO 細胞) を用いて、抗がん剤感受性低下・耐性化に関与する遺伝子群の解明を行う。具体的には、塩酸イリノテカン耐性に関与する遺伝子の探索と機能的特徴の予測を行う。

**【方法】**

ジントラップ挿入変異 CHO 細胞を用いて抗がん剤感受性低下変異細胞群の濃縮と単離を行う。抗がん剤感受性低下細胞株 8 クローン、Wild type 細胞株 4 クローンからそれぞれ mRNA を抽出し、5'-RACE/次世代シーケンスを施行し、統計学的に発現変動量に有意差を示した発現変動遺伝子 (DEGs) 群を抽出する。抽出された遺伝子群について DAVID ツールを用いた解析 (Gene-Ontology (GO) および KEGG pathway 解析) によりイリノテカン耐性への関与が示唆される DEGs と生物学的機能を予測した。

**【結果】**

Wild type の細胞株と比較して、抗癌剤感受性低下細胞株クローンでは 15,016 の DEGs を認めた。その内、Wild type cell と抗癌剤感受性低下細胞で発現に有意差のある DEGs は 2,512 あった。2,512 の DEGs の内、DAVID ID のある遺伝子は 2,134 あり、read 数が増加した遺伝子は 1,216、read 数が減少した遺伝子は 918 であった。GO 解析において、イリノテカン耐性獲得には EMT や Rho GTPase signaling pathway との関わりが示唆された。また、KEGG pathway 解析においてイリノテカン耐性への関与が指摘された MicroRNAs in cancer に関与する DEGs として HMGA2、ZEB2、NOTCH、Let-7 などが同定された。同様に、イリノテカン耐性への関与が指摘された p53 signaling pathway に関与する DEGs として GADD45、CCNE、Noxa などが同定された。

**【結語】**

遺伝子トラップ挿入変異 CHO 細胞を用いて、イリノテカン耐性に関与する遺伝子とその機能的特徴を予測した。これらの結果は、イリノテカン耐性予測の新たな手がかりとなる可能性がある。



# 抗癌剤耐性関連遺伝子の同定、解析:方法、手順

ジーントラップ挿入変異細胞ライブラリー

↓ イリノテカン処理-1回目

↓ イリノテカン処理-2回目

↓ イリノテカン処理-3回目

細胞の濃縮

薬剤感受性低下細胞のクローニング

親細胞:4クローン

薬剤感受性低下細胞:8クローン

↓ 5' RACE & NGS解析

発現変動遺伝子(DEGs)同定

DAVID解析

## 5' RACE & NGS解析後の発現変動遺伝子(DEGs)

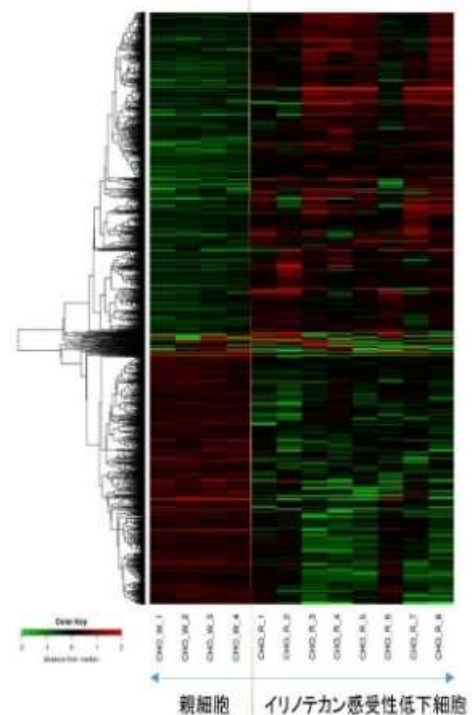
All DEGs found in drug-insensitive cells compared to wild-type cells (n = 15,016)

DEGs with significant differences between wild-type cells and drug-insensitive cells (n = 2,512)

DEGs with DAVID ID (n = 2,134)

Up-regulated DEGs (n = 1,216)

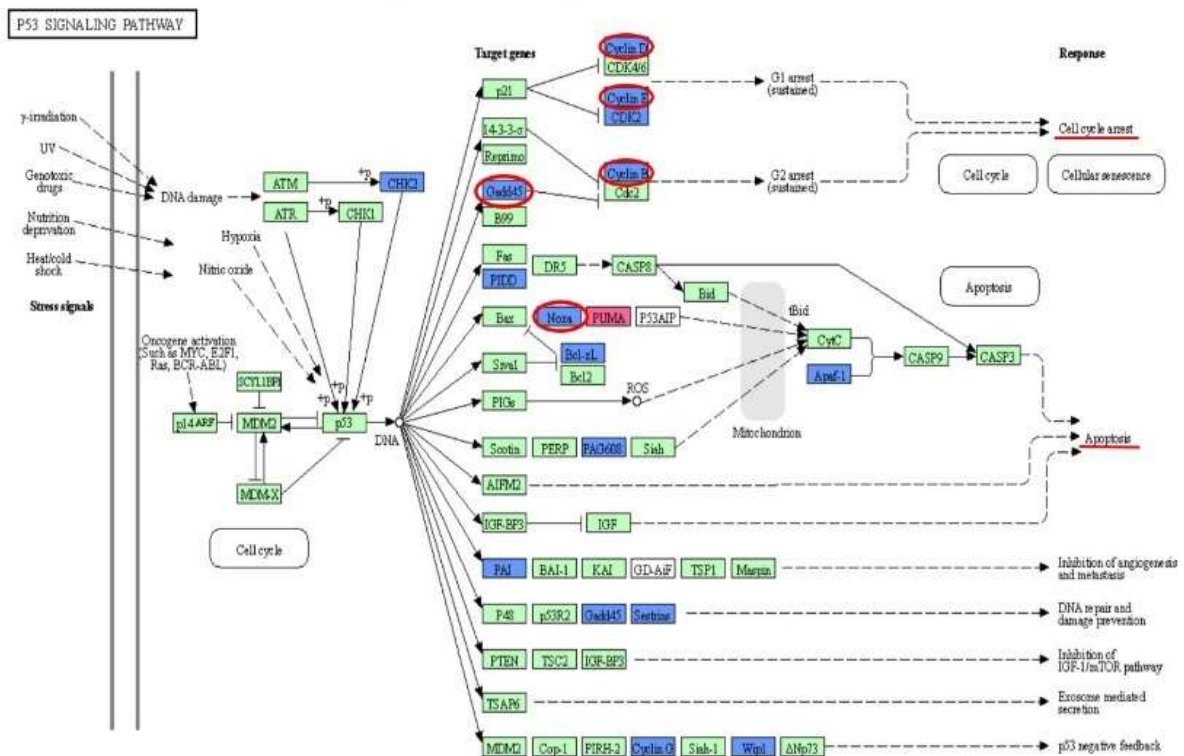
Down-regulated DEGs (n = 918)



# イリノテカン耐性に関与が示唆された DEGs と MicroRNAs

Differentially Expressed Genes		Assumed Affected MicroRNAs
Up-regulated	Down-regulated	
HMGA2 NOTCH ZEB2 HDAC4, FoxP1 VEGF-A DDIT4 CAT-1, HO-1 SOCS1 MRP1 RASSF1 RPS6KA5 PDGFRA SOS2 SHC1 EZH2	ITGA5 CDC25 CONE2 CYP24 PLAU SIRT1	Let-7 miRNA34, miRNA-326 miRNA-200, miRNA-205 miRNA-1 miRNA-126 miRNA-221 miRNA-122 miRNA-155 miRNA-7, miRNA-345 miRNA-10 miRNA-103 miRNA-29 miRNA-195, miRNA-143 miRNA-7 miRNA-101 miRNA-31 Let-7 miRNA-15/16 miRNA-125 miRNA-193 miRNA-34

# イリノテカン耐性への関与が示唆される pathway (p53 signaling pathway)



### 講演 3 「成人 T 細胞白血病・リンパ腫の新規バイオマーカー探索研究」

琉球大学大学院保健学研究科 血液免疫学分野 博士前期課程学生 上原 亜伊佳

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTLV-1)を病因ウイルスとする治療難反応性の末梢性 T 細胞悪性腫瘍である。急性型、リンパ腫型 ATL 患者の生存期間中央値は 8-10 ヶ月と極めて予後不良で、治療成績向上のためには、発症高リスクキャリアの同定、発症の早期診断による早期治療介入が望まれる。

当研究室では沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンク血漿試料を用い、プロテオーム解析を行った。HTLV-1 キャリアと ATL 患者との間で発現を比較し、ATL 患者で高発現していた 210 種類の蛋白から、候補蛋白について ELISA 法で探索を行い、最も有力な新規バイオマーカー候補として可溶性 Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2)を見出した。さらに検証のため、HTLV-1 キャリア 40 例、ATL 患者 40 例について血漿 sTNFR2 濃度を比較したところ、HTLV-1 キャリアに対し急性型 ATL 患者でカットオフ値(10ng/mL)をもって有意に上昇していた。また、ATL 細胞表面の TNFR2 も高発現していた。以上の所見より、我々は sTNFR2 を ATL の新規バイオマーカーとして報告した。(Blood Adv 2020; 4: 1062-71)

TNFR2 は TNF 受容体スーパーファミリーの 1 つで、主に免疫細胞や血管内皮細胞の細胞表面に発現しており、TNFR2 経路を介したシグナル伝達は炎症反応や細胞増殖に関与する。TNFR2 は正常免疫細胞だけでなく、急性骨髄性白血病やセザリ症候群といった悪性疾患


でも高発現することが知られており、新たな免疫標的分子として注目されている。

その後我々の研究室では、sTNFR2 について大規模コホートを用いた ATL バイオマーカーとしての臨床的有用性の検証を行った。最初に、抗 TNFR2 単クローン抗体を作製し、より高感度な自家製 ELISA キットを作製した。そして sTNFR2、当研究室で以前に ATL のバイオマーカーとして報告した sOX40、実臨床で用いられている sCD25(sIL-2R)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量(PVL)を測定し比較検討した。本コホートにおいても、sOX40、sCD25、PVL、血中 sTNFR2濃度の有意な上昇を認め、再現性が確認された。また、sTNFR2 と各バイオマーカーの間には、いずれとも正の相関が確認された。これらの結果から、sTNFR2 の ATL バイオマーカーとしての臨床的有用性が確実となった。さらに、sTNFR2 と sCD25 および sTNFR2 と PVL の組み合わせで、濃度別に 4 領域に分け患者の分布を調べたところ、いずれの組み合わせにおいても両項目高濃度領域に急性型 ATL 患者の 80%以上が属し、両項目低濃度領域には HTLV-1 キャリアの 70%以上が属した。今回考案した sTNFR2 と他のバイオマーカーを組み合わせた診断スケールは、ATL の病型診断補助、HTLV-1 キャリアのモニタリングに有用性が期待される。(Viruses 2022; 14: 751)

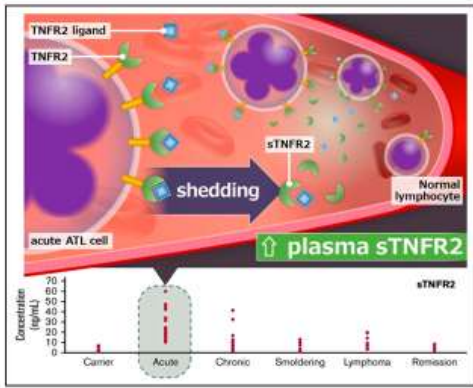
今後は、sTNFR2 を HTLV-1 キャリア、および各病型の ATL 患者において経時的測定し臨床経過と比較することにより、ATL の早期診断

や化学療法、同種造血幹細胞移植後のモニタリングへの応用可能性を検討する。また TNFR2 が細胞表面から遊離する機序、TNFR2 経路が ATL の進展・増殖に果たす役割、TNFR2 抑制

が ATL 細胞に及ぼす影響を解明し、TNFR2 を標的とした治療法開発の可能性を探索していく。




## sTNFR2を 急性型ATLの新規バイオマーカーとして報告



The diagram illustrates the shedding of TNFR2 from an acute ATL cell into the plasma, contrasting it with a normal lymphocyte. Below, a bar chart shows plasma sTNFR2 levels (pg/mL) for different lymphoma types: Carcinoma, Acute, Chronic, Smoldering, Lymphoma, and Remission. The 'Acute' category shows a significantly higher level of sTNFR2 compared to other types.

バイオバンク血漿試料のプロテオーム解析  
↓  
ATL細胞表面のTNFR2の高発現  
血中sTNFR2の増加  
↓  
**sTNFR2は急性型ATLのバイオマーカー**

Guerrero CLH, Fukushima T, et al. Blood Adv 2020; 4(6): 1062-71



## 新規TNFR2特異的モノクローナル抗体 を用いた検出系の確立

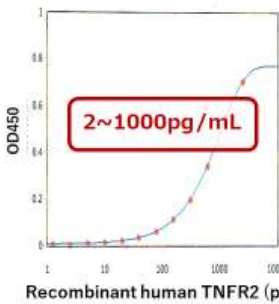
(1) 抗体結合競合試験

- ハイブリドーマ法により6種類の抗TNFR2抗体を作製
- 本試験により今後の解析に有用な抗体を選別

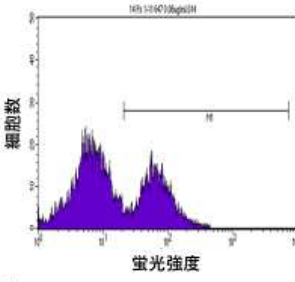
(2) 抗原定量ELISAキットを開発 (抗体C + D)

(3) フローサイトメトリー法の確立 (抗体A)

		ビオチン化抗体 (0.1 mg/ml)					
未標識抗体 (10 mg/ml)		抗体 A	抗体 B	抗体 C	抗体 D	抗体 E	抗体 F
抗体A		+	-	-	-	±	-
抗体B		-	+	±	-	+	±
抗体C		-	-	+	-	+	-
抗体D		-	-	-	+	±	-
抗体E		-	-	+	-	+	-
抗体F		-	-	-	-	+	+



2~1000pg/mL

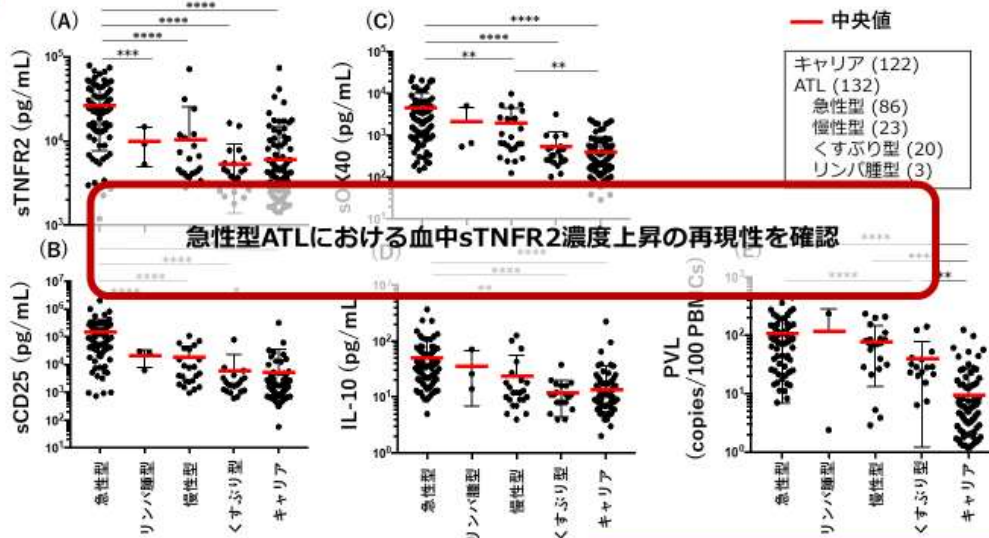


Kato M, Fukushima T, et al. Viruses 2022; 14: 751





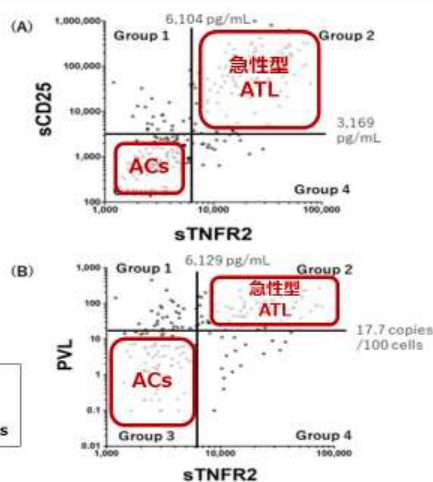
## 各種バイオマーカー測定値のキャリア・ATL病型別比較



Kato M, Fukushima T, et al. Viruses 2022; 14: 751



## sTNFR2とsCD25, またはPVL とを組み合わせたATLのグループ分け



	Frequency of samples				
	Acute	Lymphoma	Chronic	Smoldering	AC
Group 1	5.9	33.3	21.7	15.0	4.9
Group 2	89.4	66.7	43.5	15.0	9.8
Group 3	4.7	0.0	34.8	60.0	73.8
Group 4	0.0	0.0	0.0	10.0	11.5

	Frequency of samples				
	Acute	Lymphoma	Chronic	Smoldering	AC
Group 1	6.5	0.0	52.4	64.3	4.7
Group 2	82.3	50.0	38.1	28.6	7.5
Group 3	4.8	50.0	4.8	7.1	74.8
Group 4	6.5	0.0	4.8	0.0	13.1

Kato M, Fukushima T, et al. Viruses 2022; 14: 751



## 1. 症例

【年齢・性別】60歳代・男性

【主訴】なし(治療変更目的)

【現病歴】X-1年10月に肝内胆管がん、多発肺・肝・リンパ節転移と診断された。11月よりGCS (Gemcitabine、Cisplatin、S-1)療法を開始され、最良効果SDを得た。計10コース行われたが、X年4月に増悪(PD)となった。5月に当院へ次治療目的にて紹介受診した。

【既往歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙20本/日×49年、機会飲酒、元郵便局勤務

【家族歴】同胞:大腸がん(50代)、母方叔父:肺癌、母方叔父:胃がん

【入院時現症】PS1、心窩部に硬い腫瘤を触知、その他特記事項なし

【検査結果(主なものを抜粋)】

<採血結果> 血算:特記事項なし、凝固:D-dimer 26.0 µg/mL↑、生化:特記事項なし、腫瘍マーカー:CA19-9 101.0 IU/mL↑、CEA 153.0 ng/mL↑

<造影CT> 肝左葉を中心に腫瘤(最大径21mm)を多数認める、肺の腫瘤影及びリンパ節腫大を認める

<がん遺伝子パネル検査> Foundation One CDx

Microsatellite status:MS-Stable、Tumor Mutational Burden 4 Muts/Mb  
CDKN2A loss、CDKN2B loss、MET amplification (copy number 56)、MTAP loss、TP53 E326fs\*6

【診断】肝内胆管がん、肝・肺・リンパ節転移

## 2. 問題点と検討事項

検討事項① 治療計画の立案

GCS療法不応後の切除不能胆道がんに対す

る標準療法について、またがん遺伝子パネル検査結果から推奨される治療法について議論を行った。

検討事項② 適応外薬のエビデンスの検討

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療(表12)に関する患者申出療養(Believe)試験の適格性について議論を行った。本試験ではEL-D以上のエビデンスレベル(表2)がある場合に参加可能である。

## 3. 会場からの回答

検討事項① 治療計画の立案

GCS療法不応の切除不能胆道がんに対する標準療法は定まっていない。がん遺伝子パネル検査結果であるFoundation One CDxをコンパニオン診断薬とし、保険診療で使用できる薬剤はなかった。具体的にはFGFR2遺伝子転座(ペミガチニブ)、MSI-highとTMB-high(ペンブロリズマブ)について確認したが、それらの変化は認めなかった。

検討事項② 適応外薬のエビデンスの検討

本症例ではコピー数56と高度のMET遺伝子増幅を認めた。MET遺伝子増幅は胆管がんでも認められると報告され、カプマチニブなどのMETを標的とした薬剤の使用が検討可能である。ただしMET遺伝子増幅を認める非小細胞肺癌においてもMET阻害薬単剤の有効性を示すものは小規模な臨床試験でのみであり、胆管がんにおける有効性は不明である。よって本症例においてMET阻害薬を推奨することは困難である。

#### 4. 解説と症例提示

胆道がんで認められるゲノムの変化とそれを標的とした薬剤、また現時点でのエビデンスレベルについて概説した(図1)。中でも、FGFR2融合遺伝子を有する胆道がんでは第2相試験において、FGFR阻害薬であるペミガチニブが奏効率36%(95%CI:27-45)を示し本邦で保険償還されていること、IDH1変異陽性胆道がんでは第3相試験でIDH阻害薬であるイボシデニブがPFSを延長(HR:0.37、95%CI:0.25-0.54、 $p<0.0001$ )しFDAで承認されていること、などについては別の図表を用いて提示した。

Believe試験における適応外薬の適格性について、本症例ではCDKN2A遺伝子欠失およびMET遺伝子増幅を認めていたことから、CDK4/6阻害薬であるアベマシクリブ、MET阻害効果を持つカプマチニブ、クリゾチニブについて検討結果を提示した。CDKN2A変異を有する胆道がん10例にCDK4/6阻害薬であるパルボシクリブの効果を確認した試験では、16週病勢制御率0%と臨床的效果を示せなかったことから、同じCDK4/6阻害薬であるアベマシクリブの効果は見込めないと判断した。一方、MET遺伝子増幅を有する胆管がんに対するMET阻害薬の臨床試験は報告がなく、クリゾチニブ、カプマチニブが腫瘍を縮小したとする症例報告がある。

本症例では九州大学がんゲノムエキスパート

パネルで上記のような検討が行われ、EL-DとしてBelieve試験参加の適格と判断された。X年6月よりクリゾチニブ500mg/日の内服を開始したところ、16週のCTで腫瘍の縮小(最大径8mm)が得られておりPRと判定した(図2)。途中、好中球減少グレード3や血清クレアチニン上昇グレード2を認めたため内服量の減量を行った。またクリゾチニブに特徴的な視覚障害も認めしたが、休薬中は改善した。現在(症例検討時)も治療継続中である。

#### 5. 振り返り

がんゲノムパネル検査を行い、患者申出療法制度を活用して適応外薬による治療により臨床的效果を得ている症例について提示した。

がんゲノムパネル検査をコンパニオン診断として保険で使用できる薬剤がなく、Believe試験で使用可能な薬剤について、それぞれのエビデンスをグループワークとして参加者に議論してもらった。参加者には事前資料としてがんゲノムパネル検査結果を渡していたが、当日だけではEL-Dにあたる症例報告の有無についてエビデンスを検索する時間が十分ではなかった。参加者に対して、どのゲノム変化について議論すべきかを事前に伝え、下調べしてもらうべきだったと考える。いずれにしても、がんゲノムエキスパートパネルで議論する内容や流れについて、参加者の理解が深まったことを期待したい。

表1. 【エキスパートパネルでエビデンスレベルD以上】  
 遺伝子プロファイリングに基づく推奨治療による患者申出療養（通称Believe試験）

分類	一般名	販売名
ALK阻害薬	セリチニブ	ジカディアカプセル/錠
BCR/ABL阻害薬	イマチニブ	グリベック錠
mTOR阻害薬	エベロリムス	アフィニトール錠
BRAF阻害薬	ダブラフェニブ	タフィンラーカプセル
MEK阻害剤	トラメチニブ	メキニスト錠
マルチキナーゼ阻害薬	パゾパニブ	ヴォトリエント錠
マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ	タシグナカプセル
JAK阻害剤	ルキシソリチニブ	ジャカビ錠
MET阻害薬	カプマチニブ	タブレクタ錠
ALK阻害薬	アレクチニブ	アレセンサカプセル
抗HER2ヒト化モノクローナル抗体	トラスツズマブ	ハーセプチン注射用
チロシンキナーゼ阻害剤	エヌトレクチニブ	ロズリートレクカプセル
チロシンキナーゼ阻害剤	クリゾチニブ	ザーコリ
チロシンキナーゼ阻害剤	ボナチニブ	アイクルシグ
CDK4/6阻害剤	アヘマシクリブ	ページニオ錠
PARP阻害薬	ニラバリブ	ゼジューラカプセル

第4期肺癌がんプロモーション委員会

表2. エビデンスレベル（EL）

EL	定義
A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認された遺伝子異常
	当該がん種においてコンパニオン診断薬（もしくはコンプリメンタリー診断薬）としてFDAで承認された遺伝子異常
	当該がん種においてバイオマーカーによる患者選択を行う前向き臨床試験もしくはメタ解析データにより、抗がん薬の臨床的有用性に対する一貫性のある結果が得られている遺伝子異常
B	当該がん種において前向き臨床試験のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られている遺伝子異常
C	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られている遺伝子異常
	異なるがん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある遺伝子異常 （がん種に関わらず）規模の小さい臨床試験で有用性が示されている遺伝子異常
D	科学的知見に基づく症例報告等により抗がん薬の臨床的有用性との関連が報告されている遺伝子異常
E	In vitro及びin vivoでの薬学的評価により抗がん薬の治療効果との関連が報告されている遺伝子異常
F	がんに関連することが知られている遺伝子異常
R	薬剤耐性変異

第4期肺癌がんプロモーション委員会

図1. 胆道がんの遺伝子変異

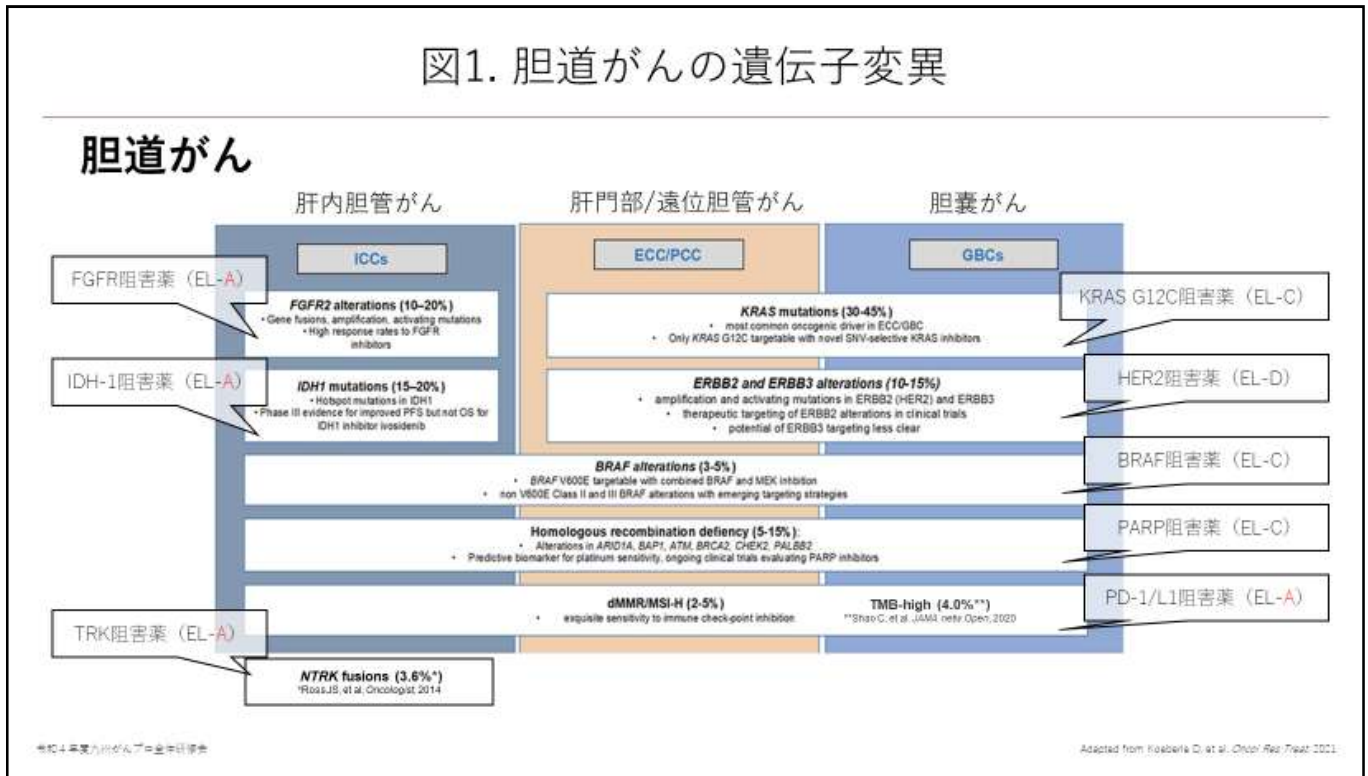


図2. 画像所見

クリゾチニブ  
500mg 2xで開始

好中球減少 Gr3  
血清Cre上昇 Gr2  
肝機能異常 Gr1  
下痢 Gr1  
視覚異常 Gr1

16週間

現在も  
減量して継続中

Source: 令和4年度九州がんブロンホ管癌研究

平成 30 年に閣議決定された第 3 期がん対策推進基本計画において、「第 2 分野別施策、2. がん医療の充実」の 10 項目のうち 1 番目に「がんゲノム医療」が挙げられ、国主導の本格的ながんゲノム医療体制の整備が開始された(図 1)。がんゲノム医療とは、「個々の患者のがん細胞の遺伝子を解析して、遺伝学的背景から最も効果が期待できる治療法を選択して行う“個別化医療”」と定義される。

長崎大学病院は、2018 年に自由診療でのがん遺伝子パネル検査を開始した。2019 年 9 月に、九州ブロックにおける「がんゲノム医療拠点病院」の 4 施設の一つとして指定を受け、保険診療での検査を開始した。長崎県における連携体制においては、南北に長いという地域性から、県北と県央に長崎大学病院の「がんゲノム医療連携病院」を置くべきであるという方針のもと、佐世保市総合医療センター(県北)と長崎医療センター(県央)が指定され、エキスパートパネル等の運用を行っている。県内 3 拠点での連携体制を敷くことで均てん化を目指している(図 2)。

しかし、保険診療のがん遺伝子パネル検査において、様々な問題点も明らかとなってきた。対象となる患者は、①局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった(終了が見込まれるものを含む)固形がん患者、または②標準治療がない固形がん患者であり、かつ全身状

態及び臓器機能等から、本検査の施行後に化学療法への適応となる可能性が高いと主治医が判断した者という、極めてハードルの高い基準となっている。さらに、同意取得からエキスパートパネル、患者への結果開示まで約 1.5~2か月かかり、治験や保険適応外使用等で治療法が見つかった場合も、結果開示から実際の治療薬にたどり着くまでは、さらに数週間から約1か月の期間が必要である。また、このような出口戦略の時間的な遅れだけでなく、遺伝子パネル検査の結果に基づいた治験や保険適応外使用等を含めて薬物療法に辿り着く患者は、約 10%程度という現状があり、当院も、2022 年 6 月時点で約 12%である。さらに、がんゲノム医療における専門医療人の人材不足も、極めて重要な課題である。第 3 期がんプロ等、がんゲノム医療に関する研修会や講習会を行っているが、今後も継続的に人材育成を行っていく必要がある。また、医療従事者および患者・県民に対するがんゲノム医療に関する情報発信・普及啓発に関しても、行政や医師会等の関係団体と連携した対策が急務と考える。

がんゲノム医療は、がん組織に加えてリキッドによるパネル検査が開始され、今後は全エクソーム解析などを経由して全ゲノム時代へ向かっている。今後のゲノム医療体制に対応すべく、長崎県内の地域連携および均てん化を強化することが極めて重要と考えている。



# 第3期がん対策推進基本計画

第3期がん対策推進基本計画（平成30年3月9日閣議決定）（概要）<sup>1)</sup>

## 第1 全体目標

「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」

①科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実 ②患者本位のがん医療の実現 ③尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築

## 第2 分野別施策

### 1. がん予防

- (1) がんの1次予防
- (2) がんの早期発見、がん検診（2次予防）

### 2. がん医療の充実

- (1) **がんゲノム医療**
- (2) がんの手術療法、放射線療法、薬物療法、免疫療法
- (3) がんの緩和ケア
- (4) がんの再発予防
- (5) 予防医療
- (6) 希少がん、難治性がん（それぞれのがんの特性に応じた対策）
- (7) 小児がん、AYA（※）世代のがん、高齢者のがん（※: Adolescent and Young Adult - 若年成人がん）
- (8) がん診療
- (9) がん登録
- (10) 医薬品・医療機器の早期開発・承認等に臨む取組

### 2. がんとの共生

- (1) がんと診断された時からの緩和ケア
- (2) 在宅医療、情報提供
- (3) 社会復帰に向けたがん対策・がん患者支援
- (4) がん患者の就労を含めた社会的な課題
- (5) ライフステージに応じたがん対策

### 4. これらを支える基盤の整備

- (1) がん研究
- (2) 人材育成
- (3) がん教育、普及啓発

## 第3 がん対策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項

- 1. 関係者等の連携強化の更なる強化
- 2. 裾野的による計画の策定
- 3. がん患者を含めた国民の努力
- 4. 患者団体等との協力
- 5. 必要な財政措置の実施と予算の効率化・重点化
- 6. 目標の達成状況の把握
- 7. 基本計画の見直し

1) 厚生労働省：がん対策推進基本計画の概要（第3期）（平成30年3月） <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196974.pdf>（2021年1月現在）  
 2) 厚生労働省：がん対策推進基本計画（第3期）（平成30年3月） <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>（2021年1月現在）

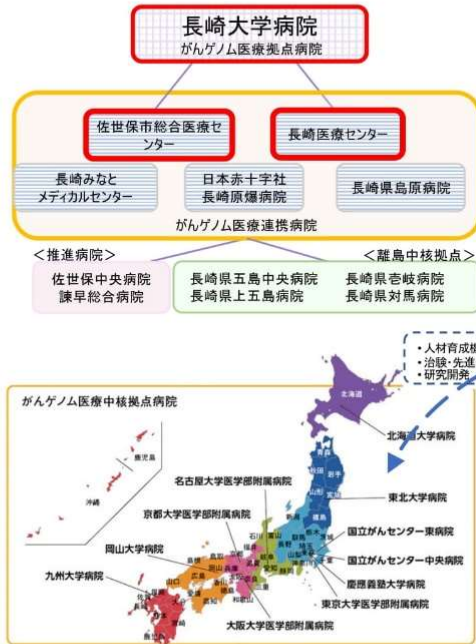
## 2. がん医療の充実（一部抜粋）<sup>2)</sup>

### （1）がんゲノム医療

（現状・課題）近年、個人のがenom情報に基づき、個人ごとの違いを考慮した**ゲノム医療**への期待が高まっており、国内外において様々な取組が行われている（中略）今後、拠点病院等や小児がん拠点病院において、**がんゲノム医療**を実現するためには、**次世代シーケンサーを用いたゲノム解析**の品質や精度を確保するための基準の策定、解析結果の解釈（臨床的意義づけ）や必要な情報を適切に患者に伝える体制の整備等を進めていく必要がある。

## がんゲノム医療における連携体制

### がんゲノム医療中核拠点病院及び連携病院との連携構想



### 地域性を考慮した体制の構想について

長崎市、佐世保市に大規模病院が集中し、離島地域は、長崎県病院企業団の病院ががん医療の中核を担っている。

本県の二次医療圏は、本土地域に4か所、離島地域に4か所、計8か所。現在、本土地域の二次医療圏の6病院が、**がん診療連携拠点病院**（以下、「拠点病院」という。）の指定を受けている。

（1病院→都道府県拠点病院、5病院→地域拠点病院、計6病院）

### ★拠点病院の整備状況

#### 【都道府県拠点病院】

#### 【地域拠点病院】

- （長崎医療圏）
- （佐世保県北医療圏）
- （県央医療圏）
- （県南医療圏）

- 長崎大学病院
- 長崎みなとメディカルセンター、日本赤十字社 長崎原爆病院
- 佐世保市総合医療センター
- 長崎医療センター
- 長崎県島原病院



## 5. アンケート集計結果

回答者数 22 名

【設問 1】 全体研修会への参加は、今回が何回目ですか？

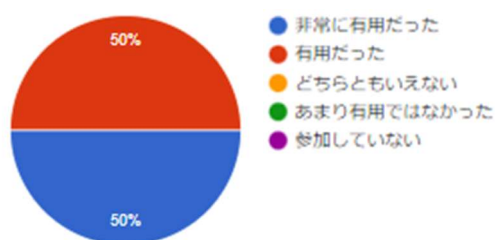
	合計
今回が初めて	15
2回目	3
3回目	1
4回目	1
6回目以上	2
計	22

【設問 2】 ご参加の理由をお聞かせください。※複数回答可

	合計
症例検討に興味があったから	3
講演内容に興味があったから	11
他大学との交流に興味があったから	8
誘われた・参加の推薦があったから	10
計	32

【設問 3】 講演 1（講師：大坪 孝平 先生）に関するご感想

	合計
非常に有用だった	11
有用だった	11
計	22

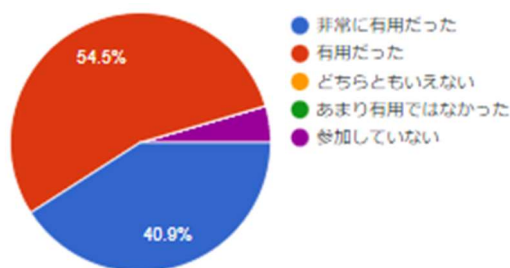


[具体的な感想]

- ・大学院での悩みがあったというのがとても心強く感じました。
- ・肺癌についての研究を行っているため、非常に興味深かった。
- ・キャリアパスのお話など有用でした。
- ・色々な経験が思わぬところで繋がるというのがとても印象的でした。
- ・キャリアプランよりも研究内容の方が興味深かった。
- ・海外留学に関するお話等が聞けて参考になりました。

【設問 4】 講演 2（講師:緒方 傑 先生)に関するご感想

	合計
非常に有用だった	9
有用だった	12
参加していない	1
計	22

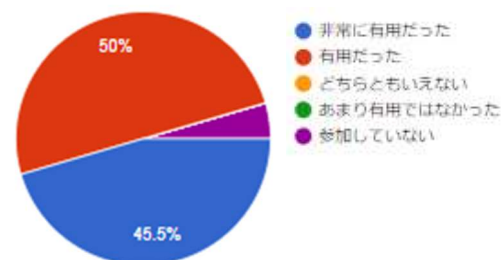


[具体的な感想]

- ・遺伝子研究として今後の結果が楽しみな研究である。
- ・勉強になりました。
- ・勉強不足で内容の理解が一部困難であった。

【設問 5】 講演 3（講師:上原 亜伊佳 先生)に関するご感想

	合計
非常に有用だった	11
有用だった	10
参加していない	1
計	22

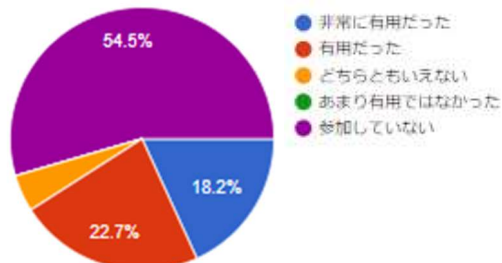


[具体的な感想]

- ・同じ大学院 1 年生の発表ということで、自分も頑張らなければと思わされた。
- ・TNFR2 の研究さらに進めてください。
- ・5 年くらいだとあのような感じで研究がまとまるのかということがわかった。
- ・新規バイオマーカーの探索はどの分野でも先進的であると再認識できた。

【設問 6】 症例検討についてのご感想

	合計
非常に有用だった	4
有用だった	5
どちらともいえない	1
参加していない	12
計	22



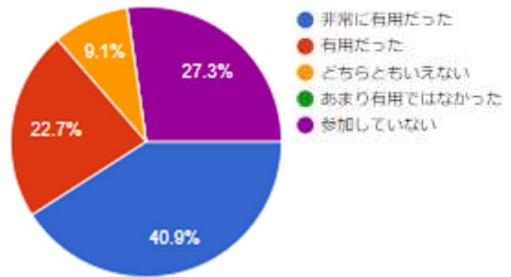
[具体的な感想]

- ・実際の申し出療養の議論が垣間見えてとても参考になりました。
- ・初めての参加で、グループワークに参加していないものの、症例検討がどのようなテーマで行われているのか知る機会になってよかった。

- ・遺伝子パネルの検討の流れを少し実感することができました。。
- ・専門外からの視点であったが勉強になった。

【設問 7】 特別講演（講師:芦澤 和人 先生)に関するご感想

	合計
非常に有用だった	9
有用だった	5
どちらともいえない	2
参加していない	6
計	22

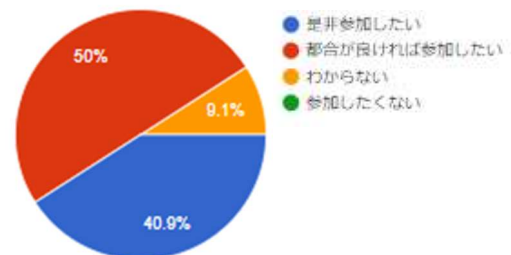


[具体的な感想]

- ・俯瞰的で大変勉強になりました。質疑応答もとても参考になりました。
- ・長崎大学病院に勤務しているので、実臨床においても非常に有用な内容であった。
- ・現在のトピックを再確認できた。

【設問 9】 次回、また参加したいと思われませんか？

	合計
是非参加したい	9
都合が良ければ参加したい	11
わからない	2
計	22



[理由]

- ・他大学との交流があると、より魅力的だと思いました。
- ・十分な参加時間が確保できなかった。
- ・得たものが多かったから。

【設問 10】 全体研修会について、今後取り上げて欲しいテーマや改善した方が良いと思われる点がありましたら、ぜひご意見をお聞かせください。(例: 開催時期・場所、スケジュールなど)

- ・専門が頭頸部なので、その話が聞きたい。
- ・irAE についての対策や検査などのプロトコルについて聞きたい。
- ・海外留学のノウハウ、体験談、準備に必要なもの等に関する講演に興味があります。

---

---

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がんプロ専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン』採択事業  
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン 令和4年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書

編集・発行 令和5(2023)年1月 九州がんプロ事務局  
<http://www.k-ganpro.com/>

---

---



文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェSSIONAL）」養成プラン』  
採択事業 新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

令和4年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書

---

発行 令和5（2023）年2月  
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座、九州がんプロ事務局  
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp  
<http://www.k-ganpro.com/>