



ゲノム知識の蓄積は、私たちにどのような影響をもたらすでしょうか？

がんゲノム研究、リキッドバイオプシー、個別化医療 : 生命保険への影響

はじめに

2003年にヒトゲノム解読が完了して以来¹、生命保険業界では遺伝子開発への関心や意識が指数関数的に増大しています。特に、腫瘍細胞および正常宿主細胞のDNA配列と遺伝子発現の違いを総体的に研究する「がんゲノム研究」²は、リスクに対する私たちの考え方を180度変えようとしています。

腫瘍の「ボンネットを開けて調べる」ことで、臨床医も保険会社も、問題の正体や、正常組織ががん化した理由をもっとよく理解することができます。バイオサイエンティストは患者さんそれぞれの腫瘍の根底にある仕組みを理解することで、その患者さんに最適な個別化治療を開発することができます。そうした標的療法の効果は「腫瘍のエンジンを永久に止めること」に例えられます。そうなれば腫瘍は人の免疫系にさらされて最終的に破壊されます。その結果、患者さんはもっと長く生きることができ、副作用も少なくなるでしょう。従来の化学療法よりも標的療法を使用する方がよいとする証拠も同時発生的に得られています。

では、ゲノムに関する知見の蓄積は私たちにどう影響するのでしょうか。逆選択にはどのような影響があるのでしょうか。遺伝子異常の新たな発見によりアンダーライティングでどのような対応が必要となるのでしょうか。

また、自社の「シンクタンク」はより洗練されたふさわしい商品ががん領域で開発すべきでしょうか。本稿では、がんの分類について、また臨床医および保険会社双方のがんへの対応のしかたに影響を及ぼしつつある新しい検査法や標的治療薬について、概要を説明します。

がんの分類

がんは従来、組織型によって分類され、各種の病期分類によって病期が決定されます。病期分類の最も一般的な方法はTNM分類で、1940年代後半に考案されて以来使用されています³。しかし、遺伝子レベルでがんの分析が可能となったことで、がんの分類方法の枠組み自体が変化します。方法の1つが遺伝子発現プロファイリングです。

ゲノムシーケンシングは、ある細胞型のすべての遺伝子構成を決定する臨床検査法で、腫瘍など病気を発症する引き金となった正常組織DNAの変化を検出する手段として使用できます⁴。

遺伝子発現(分子)プロファイリングは、腫瘍の挙動など、病気の本質的な決定要因であるタンパク質を作るのに必要な遺伝子を特定する臨床検査法です⁵。

¹ National Human Genome Research Institute; The Human Genome Project; retrieved on 22/06/2022

² Nature Portfolio; Cancer Genomics; retrieved on 22/06/2022

³ Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156.

⁴ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Genomic Sequencing; retrieved on 22/06/2022

⁵ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Gene Expression Profile retrieved on 22/06/2022

遺伝子発現プロファイリングにより、「個別化医療」を患者の治療に導入できることとなります。特定の遺伝子を検査できるということは、欠陥のある発がん機序を標的として特異性の高い薬を開発できるということです。これは一見「単純」に見えるかもしれませんが、実際はもっと複雑です。複数の欠陥が同時に存在していますし、標的となる経路の1つに治療作用があると、協働関係にある別の経路の上方制御をもたらすことが多いからです。このことは、初期に治療効果が認められた後に治療抵抗性が現れる理由をある程度説明しています。

乳癌をくわしく調べるとき、私たちは必ず病理組織学的所見に基づいて高悪性度または低悪性度の乳管癌と小葉癌に大きく分類していますが、遺伝子発現プロファイリングによって乳癌をLuminalA、LuminalB、HER2/NEU、そしてこの3つの細胞表面マーカーを持たない「triple negative」のサブタイプに細かく分類できるようになりました⁶。こちらの分類に従えば、治療の進め方や予後の推定がこれまでよりも正確なものとなります。

例えば、「LuminalA」乳癌は50歳超の女性に好発し、腫瘍の大きさは2cm未満ですが、「triple negative」乳癌は50歳未満の女性に多く、腫瘍の大きさは2～5cmです⁷。したがって、遺伝子発現サブタイプと治療内容、全体的な予後には関係があります。

腫瘍組織を使用する遺伝子発現プロファイリングは臨床転帰の予測および治療方針の決定に役立つと考えられます⁸。特定の遺伝子プロファイルを使用すれば、再発スコアをもとに、化学療法とタモキシフェンの併用による効果が期待できる早期乳癌（リンパ節転移なし、ホルモン受容体陽性）の女性を特定することができます⁹。同様に、スコアからリンパ節転移陰性乳癌患者の10年遠隔転移率をある程度予測できるので、全身化学療法による延命効果が期待できる患者を判断する材料となります¹⁰。こうした分子遺伝学的パネル検査はまだ相当に高額ですが、「個別化治療」を後押しする存在となっています。

リキッドバイオプシー

少しでも早期にがんを診断するという考えは一見論理的ですが、臨床現場では依然として難しい課題です。すべてのがんを高感度、高特異度で発見でき、手頃な費用で誰でも利用でき、安全かつ評価が簡単で、人の一生を通じて定期的に実施できるようなスクリーニング検査法を、どうしたら設計できるでしょうか。これらの要件をすべて満たすことはきわめて困難です。

リキッドバイオプシー検査はそうした検査の1つであり、以下のいずれかを検出できます。

- 細胞：血球の他に血中循環腫瘍細胞(CTC)も検出可能
- 血中循環遊離DNA (cfDNA)：血中循環腫瘍DNA (ctDNA) および野生型宿主組織のDNA
- 細胞外小胞
- 細胞外タンパク質

「バイオプシー（生検）」という呼称は、リキッドバイオプシーが信頼されるためには固形組織を使用する生検と同等の結果を出さなければならないことを示しています。リキッドバイオプシーはcfDNAの特異的な変異を検出します。商品としての発売は2000年ですが、cfDNAの検出自体は1994年から可能でした。2016年6月には、肺癌患者の血漿または腫瘍組織に由来するDNAから上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子を検出するためのcfDNAコンパニオン診断検査として、最初のリキッドバイオプシーが米国食品医薬品局(FDA)の承認を取得しました¹¹。EGFR遺伝子を持つ患者さんは、新しいチロシキナーゼ阻害薬による延命効果が期待されます。以来、他にも多数のコンパニオン診断検査が承認を得ています。表1に組織生検とリキッドバイオプシーの比較を示します¹²。

⁶ Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019; 49:44-48.

⁷ Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(46):4786-4801

⁸ Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008; 42:249-260.

⁹ Breastcancer.org; Oncotype DX Tests; retrieved on 22/06/2022

¹⁰ Breastcancer.org; MammaPrint Test; retrieved on 22/06/2022

¹¹ LabCE; The History of Liquid Biopsy Assays; retrieved on 22/06/2022

¹² Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019).

表 1

組織生検	リキッドバイオプシー
<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍形成前には使用できない 腫瘍の限局性部位を評価 初期診断で使用 治療方法の選択を示す 予後評価を示す 	<ul style="list-style-type: none"> 異質性に優れる 限局性および転移性腫瘍を評価 リアルタイムの臨床像、時間の経過とともに変化 残存病変の評価 再発のリスクを判断 侵襲性が低い

リキッドバイオプシーの臨床応用は3倍になります。現時点では、腫瘍再発の検出、個人の再発リスクの評価、そして治療標的の特定(さらにそれらの効果の観察)に有用性が認められています。最終的にはがんの早期発見への利用が期待されます。

次世代シーケンシング(NGS): 超高速処理により個人のゲノムのヌクレオチド配列の一部を決定する配列決定技術で、複数のDNA配列を並列的に処理できます¹³。

ポリマーゼ連鎖反応(PCR): 特定領域の短いDNA断片を「増幅する」技術です¹⁴。

ctDNAが検出されれば、NGSやPCRを行ってさまざまな遺伝子異常(遺伝子の欠失や挿入、転座、点変異、遺伝子増幅、エピジェネティクスなど)を特定することができます¹⁵。これらの遺伝子異常は腫瘍発生の要因ですが、詳細は別稿に譲ります。

浸潤前の早期癌を検出しようという注目すべきリキッドバイオプシーパネル検査の開発が10年以上前から進められています。この検査は8~16種類のがんを正確に評価するもので、早期癌が検出された割合は中央値で症例の70%と報告されています。血液検査が現行のスクリーニング検査にとって代わることは考えにくいですが、この検査の最大の可能性は膵癌、卵巣癌、肝臓癌、胃癌、食道癌の早期発見にあります。これらはいずれも進行した段階で発見されることの多いがんです。

2020年に実施された大規模な前向き探索的試験では、がんの既往のない65~75歳の女性10,000人以上に対するスクリーニングの手段として、初期段階の血液検査の有用性が評価されました。標準的管理のスクリーニング検査でがんが発見された女性以外に、26名がこの血液検査で最初にがんが発見されて診断に至りました。試験を実施した研究者らは、「現時点で確実に言えることとして、ごく低侵襲の血液検査を安全に行うことで、これまでがんがあるとわかっていなかった患者で数種類のがんを発見することができる」と報告しています¹⁶。

血中を循環するcfDNAを特定し、NGSにより分析を行うもう1つの検査について、多くのがんを発見する能力を検討するさまざまな試験が現在行われています。中間結果によれば、事前に規定されたさまざまな病期の12癌種に対して、特異度は99%超と高かった(偽陽性率が低かった)のですが、検出率ははるかに低い結果となりました¹⁷。

同様に、DNAメチル化のパターンを検出して無症状の人のがんを発見するという検査法の長期試験が10年にわたり実施され、参加者からは血漿および組織が3年に1度採取されました。この検査の特異度は5種類のがんに対して96%でした。重要な点は無症状の参加者に対する検出率が95%であったことで、参加者はその後試験登録から4年以内にそれぞれのがんのいずれかと診断されました。がんの正確な位置を特定することはできませんが、この検査法は(妥当性が確認されれば)スクリーニングの第一段階となり、診断のための詳細な検査が必要な場合にその実施を促します¹⁷。

遺伝子治療

遺伝子治療とは、原因となる遺伝子の問題を修正することで病気を治療、予防する手法です¹⁸。最近、2つの主要な遺伝子治療が大きく報道されています。1つはCAR-T療法¹の1種、tisagenlecleucelです。これは1回限りの免疫細胞療法として作用するもので、患者さんごとに個別に製造されます。白血球アフェレーシスと呼ばれる特殊な血液濾過方法によってT細胞を採取し、遺伝子操作によってがん細胞を認識、破壊するようプログラムしてから患者さんの体内に戻すことで、腫瘍細胞死を引き起こします。

¹³ National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Next-generation Sequencing; retrieved on 22/06/2022

¹⁴ National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; retrieved on 22/06/2022

¹⁵ Heidrich, I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. International Journal of Cancer. 2021; 2021; 148(3): 528-545.

¹⁶ Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. Science. 2020. 3;369(6499), eabb9601.

¹⁷ Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. Am J Manag Care. 2020; 26:S292-S299.

¹⁸ National Library of Medicine; MedlinePlus; What is gene therapy?; retrieved on 22/06/2022

この画期的な治療法は、以下の2種類の悪性度の高い血液がんに対する有効な治療として、2018年にオーストラリア医療製品管理局 (TGA) の承認を取得しました。

1. 他の治療法に抵抗性で臨床的再発のみられる小児および25歳以下の若年成人の前駆B細胞性急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 患者
2. 2ライン以上の全身療法の治療歴のある成人の再発・難治びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

TGAによる承認の根拠となったのは目覚ましい成績を示した2つの臨床試験であり、これらの臨床試験では、他の治療法による寛解が期待できない患者さんにおいて tisagenlecleucel による完全寛解率および長期寛解率が得られました¹⁹。

もう1つの遺伝子治療は axicabtagene ciloleucel です。こちらは他の2種類以上の全身療法による一次治療の後に再発したか、効果不十分であった大細胞型B細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫の治療に使用されます²⁰。Axicabtagene ciloleucel も驚異的な延命効果を示し、中にはそれ以上の治療が必要なくなった患者さんもいて、データからは治療の可能性が期待できます²¹。

結論

遺伝子研究のめまぐるしい進展に伴い、がんの早期診断はほぼ避けられない問題となっています。消費者が市販の検査を利用できる機会が増え、国内で、また裕福な国と貧しい国との間で、健康格差が悪化するおそれがありますが、がんの転帰が全体的に改善するのはそれ以上に好ましいことです。

がんの病期分類法を主導してきた米国対がん合同委員会 (AJCC) などは依然として TNM 分類に頼っていますが、分子遺伝学によってがんの分類方法が刷新される可能性は高く、異なる臓器系で分子遺伝学的検査結果の重複がみられることになる可能性すらあります。

しかし、保険会社は遺伝子検査結果を利用しないモラトリアム期間など各種の法律・規制要件に縛られていますので、アンダーライティングの段階で将来を予測できるパネル検査や分子プロファイリングの結果を利用することはできないでしょう。利用が認められる場合、適用される規制の枠内でこの情報を使用するために、

保険会社は最適な情報の入手方法を検討する必要がありますと考えられます。

延命効果が認められている個別化医療および標的治療薬へと向かう流れの中で、12ヵ月間の末期疾病の定義に該当するがんは減少すると予想されます。重大疾病を対象とする商品における現行のがんの定義では、依然として組織診断をもとにがんの診断を確定することが多いですが、リキッドバイオプシーの製品が商品化されれば、逆選択さらには早期の請求につながる可能性もあります。プラス面としては、がんサバイバーの転帰改善や障害期間の短縮が考えられます。重要な点として、契約前、契約中、そして請求の段階でも顧客の利益につながるような画期的な商品を開発するという目的で、保険会社が遺伝子開発を利用する余地はありそうです。

本稿に関するお問い合わせは

Monique Esterhuizen

Chief Medical Officer
Tel. +612 9251 6911
monique.esthuizen@hlra.com.au

河野秀弥

ハノーバー・リー・サービス株式会社
シニアマネージャー
Tel. 03 5214 1101 (代表) | 03 5539 8894 (直通)
hideya.kohno@hannover-re.com



Life & Health ニュースの最新情報は、
LinkedIn をご覧ください。

hr | equarium

🔗 ゲノムに関連したトピックを hr | equarium から見つけてください。

¹⁹ Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; retrieved on 22/06/2022

²⁰ Kite Pharma; Yescarta; retrieved on 22/06/2022

²¹ Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377:2531-2544.

関連するReCent Medical News (英文)は

Nov 2020	Clinical utility of polygenic risk scores
Nov 2018	Genetic tests: are they all equal?
Jan 2018	How 'critical' is low risk prostate cancer?
Sep 2017	Cancer immunotherapy - is it really a "game changer"?
June 2017	Personal genomic testing (PGT), the consumer and the life insurance industry

参考文献

- (1) National Human Genome Research Institute; Date of Retrieval 22/06/2022; The Human Genome Project; Retrieved from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>
- (2) Nature Portfolio; Nature; Date of Retrieval 22/06/2022; Cancer Genomics; Retrieved from: <https://www.nature.com/subjects/cancer-genomics#:~:text=Cancer%20genomics%20is%20the%20study,cells%20and%20normal%20host%20cells.>
- (3) Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ*. 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>)
- (4) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Genomic Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genomic-sequencing>
- (5) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Gene Expression Profile; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gene-expression-profile>
- (6) Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;49:44-48. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021
- (7) Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(46):4786-4801. Published 2019 Jul 30. doi:10.18632/oncotarget.27102
- (8) Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008;42:249-260. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775529/>
- (9) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; Oncotype DX Tests; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotype-dx>
- (10) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; MammaPrint Test; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammaprint-test>
- (11) LabCE; Date of Retrieval 22/06/2022; The History of Liquid Biopsy Assays; Retrieved from: https://www.labce.com/spg1560905_the_history_of_liquid_biopsy_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%20AE%20CTC%20test.
- (12) Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0220-8>
- (13) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Next-generation Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>
- (14) National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; Date of Retrieval 22/06/2022; Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet; Retrieved from: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>
- (15) Heidrich I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*. 2021; 148(3): 528-545. <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>
- (16) Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>
- (17) Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.
- (18) National Library of Medicine; MedlinePlus; Date of Retrieval 22/06/2022; What is Gene Therapy?; Retrieved from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/genetherapy/#:~:text=Gene%20therapy%20is%20a%20medical,of%20using%20drugs%20or%20surgery.>
- (19) Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; Date of Retrieval 22/06/2022; Kymriah® (tisagenlecleucel), CAR-T therapy from Novartis, receives TGA approval for treating two aggressive blood cancers; Retrieved from: https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah_TGA_0.pdf
- (20) Kite Pharma; Date of Retrieval 22/06/2022; Yescarta; Retrieved from: <https://www.yescarta.com/>
- (21) Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447

本稿に記載されている情報は、法律、会計、税務またはその他の専門的助言を構成するものではありません。Hannover Rück SE は、この文書の信頼性が高く完全でかつ最新の情報が含まれるように努めていますが、その正確性や完全性または最新状態の維持について明示的または暗示的に表明または保証するものではありません。

従いまして、Hannover Rück SE およびその関連会社とその取締役、役員または従業員は、いかなる場合においても、本稿の情報またはこれに関連して取られたいかなる決定または行為、あるいはこれらによって発生したいかなる損害に対しても責任を負うものではありません。

©Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re は、Hannover Rück SEの登録サービスマークです。