

がんゲノム検査 ～病理検体と血液検体どちらを選ぶか～

木下史暁 矢野浩夢 山本雅大
熊本大学大学院 腫瘍病理解析学講座

1. がんゲノム検査

2019年6月にがんゲノム検査が保険診療に導入された。がんゲノム情報管理センター(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)によると、2025年8月18日までの登録累計が106,769件で、すでに10万件以上のがん遺伝子パネル検査が実施されている。がんゲノム検査により、検査を受けた患者の約1割が検査結果に基づく治療を受け¹⁾、予後が改善したと報告されている²⁾。現在、固形がんを対象としたがんゲノムプロファイリング検査は5種類あり、他に造血器腫瘍を対象とした「ヘムサイト」がある。これらの検査は、搭載遺伝子数、コンパニオン診断機能や生殖細胞系列検査の有無および検体の種類などに違いがある。検体の種類は大きく、「ホルマリン固定パラフィン包埋(formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE)検体」と「血液検体」に分類される。本稿ではそれぞれの利点と欠点を整理する(表1)。

2. FFPE 検体

FFPE検体は、患者より生検または切除により採取された組織をホルマリン固定し、パラフィンに包埋したものである。病理診断を目的に日常診療の中で作製され、診断後も長期保存されている。そのた

め、既存の医療資源を活用できるという大きな利点がある。また、病理診断済みのがん組織が含まれ、「腫瘍含有率」も評価されるため、高い確実性と解析精度を確保できる。一方で、検体作製過程での核酸品質の劣化が問題となる。ホルマリン固定とパラフィン包埋は核酸の断片化を引き起こし、検体採取からホルマリン固定されるまでの間や長期保存によっても核酸の分解が進む³⁾。そのため、検体切除後は冷蔵保存しなるべく早く(1時間以内)に固定すること、6～48時間の固定時間、3年以内の保存期間が推奨されている。これにより、固定前の核酸の分解や過固定による核酸品質の劣化を防ぎ、検査成功率や検査精度の向上が図られている⁴⁾。

3. 血液検体

血液検体を用いた検査は、がん患者の血液中に細胞外の形で存在している circulating tumor DNA (ctDNA)を検出することを目的とし、リキッドバイオプシーとも呼ばれる⁵⁾。血液検体の最大の利点は、低侵襲である点にある。特に、生検や手術ができない患者でも検査をすることができる。また、FFPEとは異なり、核酸品質の劣化の影響が少なく、検査所用時間も短い。一方で、血液中に検出されるDNAのうちctDNAは腫瘍の状態にもよるが一般的に数%程度と少ないため、血液検体を用いた検査は変異遺伝子の検出感度が低く、偽陰性率が高いという大きな課題がある⁶⁾。

4. 現状と今後の展望

以上の利点・欠点を踏まえ、保険診療の枠内で現

表1 FFPE 検体と血液検体からのがんゲノム検査の特徴

	FFPE 検体	血液検体
検体採取	困難なことがある 既存試料の利用が可能	容易 繰り返しの採取が可能
核酸品質への配慮	核酸品質低下を防ぐため検体の取り扱いに注意が必要	通常の検体の取り扱いで問題が少ない
検出される遺伝子異常	検体採取時の腫瘍の一部を反映	検査時の腫瘍全体の総和を反映
腫瘍のモニターへの応用	やや困難	可能

在は、「FFPE検体を優先し、FFPE検体が利用できない場合に血液検体を選択する」という運用がなされている。今後の展開を踏まえ、血液検体の利点としてさらに注目すべき点を挙げる。腫瘍の遺伝子異常は、腫瘍内で不均一であり、治療、転移や再発に伴い変化する。がん治療は患者の現状に即して行われることが望ましいが、過去に採取された一箇所のFFPE検体の検査結果は、必ずしも現状の腫瘍全体の遺伝子異常を反映しないことがある。その点において、検査時点での腫瘍全体の遺伝子異常を反映できる血液検体は有用である。また、現在の保険診療において、がんゲノム検査は一人1回が原則である。将来的に複数回の検査が認められれば、繰り返しの検体採取が容易な血液検体検査の価値は高まるだろう。経時的に変異遺伝子を追跡すれば、治療効果、再発や治療耐性獲得を評価・監視することができる⁷⁾。その際は、必ずしも遺伝子網羅的な検査ではなく、デジタルPCRなどの高感度・低コストの方法でもよい。病理関係者としてはFFPEからの検査を推したいところであるが、検査精度の向上と検査機会の拡大により血液検体検査の有用性が高まることが予想される。今後、多くの患者に各検体の特性を活かしたより適切ながんゲノム検査を提供できるよう、技術的発展と制度整備を進めていく必要がある。

■文 献

- 1) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al.: Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study, *Cancer Sci*, **110**: 1480-1490, 2019.
- 2) Fukada I, Mori S, Hayashi N, Hosonaga M, Xiaofei W, Yamazaki M, et al.: Prognostic impact of cancer genomic profile testing for advanced or metastatic solid tumors in clinical practice, *Cancer Sci*, **114**: 4632-4642, 2023.
- 3) Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S: Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids, *Am J Pathol*, **161**: 1961-1971, 2002.
- 4) Hatanaka Y, Kuwata T, Morii E, Kanai Y, Ichikawa H, Kubo T, et al.: The Japanese Society of Pathology Practical Guidelines on the handling of pathological tissue samples for cancer genomic medicine, *Pathol Int*, **71**: 725-740, 2021.
- 5) Alix-Panabières C, Pantel K: Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application, *Cancer Discov*, **11**: 858-873, 2021.
- 6) Dang DK, Park BH: Circulating tumor DNA: current challenges for clinical utility, *J Clin Invest*, **132**: e154941, 2022.
- 7) Bartolomucci A, Nobrega M, Ferrier T, Dickinson K, Kaorey N, Nadeau A, et al.: Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology, *NPJ Precis Oncol*, **9**: 84, 2025.

キーワード

がんゲノム検査, FFPE, リキッドバイオプシー