消化器がん患者を対象とした
リキッドバイオプシー／がんゲノム医療に関する研究
（GOZILA Study）

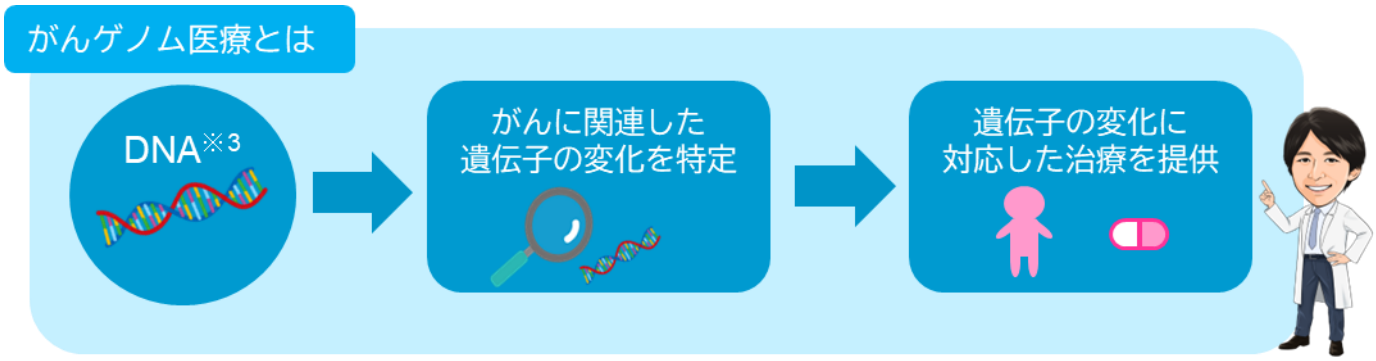
はじめに

がんの治療方法を新しい視点から研究する目的で、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院の吉野孝之副院長らの研究グループは、2018年1月から「GOZILA Study（ゴジラ・スタディ）」（UMIN ID : UMIN000029315 ）という臨床研究※1を行っています。
このたび、試験の結果が「Nature Medicine」（ネイチャー・メディシン）という国際学術誌に掲載されましたので、その要点をお知らせします。
なお、GOZILA Studyの「GOZILA」はGurdant Originates in Zipangu Liquid biopsy Arrivalの略称です。日本語での正式名称は「結腸・直腸癌を含む消化器・腹部悪性腫瘍患者を対象としたリキッドバイオプシー※2 に関する研究」です。
本研究にご協力いただいた患者さん、ご家族の皆さま、関係者の皆さまに心から感謝申し上げます。

※1　臨床研究：患者さんや健康なボランティアの方の協力、参加により、医薬品、医療機器、治療方法などの病気に対する効き目、副作用などの悪い影響、身体に対する作用について研究すること
※2　リキッドバイオプシー：血液を用いて、がんと関連する遺伝子の変化などを見つける検査方法

がんと遺伝子の変化、治療との関係

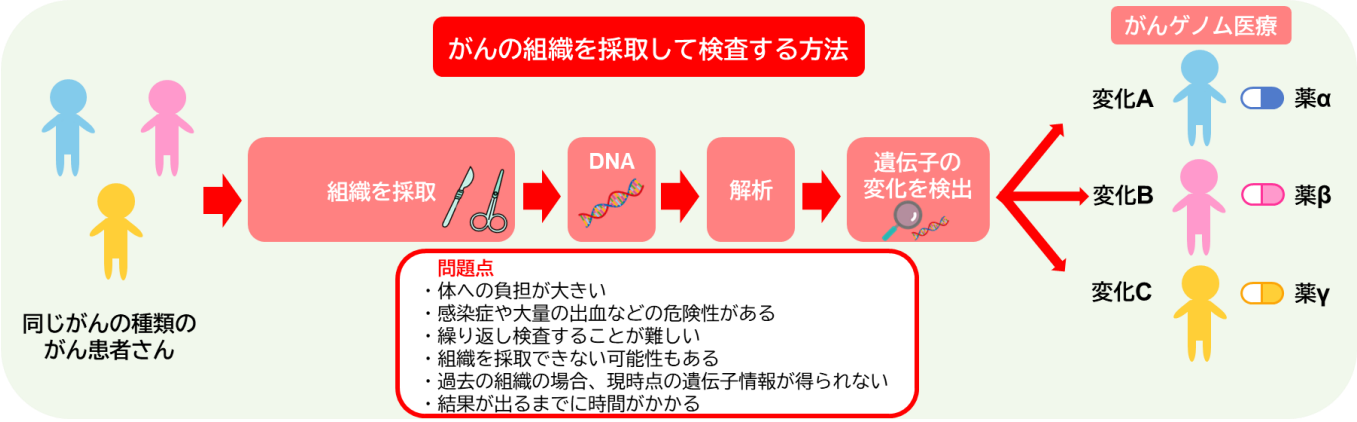
正常な細胞ががん細胞になるときには、遺伝子にさまざまな変化が起きています。この遺伝子の変化は、同じ部位のがんであっても患者さんによって異なります。
これまでは、一般的に、大腸や肺などのがんの部位や進行の程度に基づいて治療法を決めていました。しかし、最近では、患者さん一人ひとりのがんの遺伝子についての情報を調べ、それぞれの遺伝子の変化に対応したより適切な治療を選べるようになってきています。
これを「**がんゲノム医療**」と呼びます。



1. GOZILA Study の背景

がんゲノム医療を行う中で、さまざまな問題点が明らかになってきました。
その一つは、がんに関連した遺伝子の変化を調べるための検体の採取方法です。

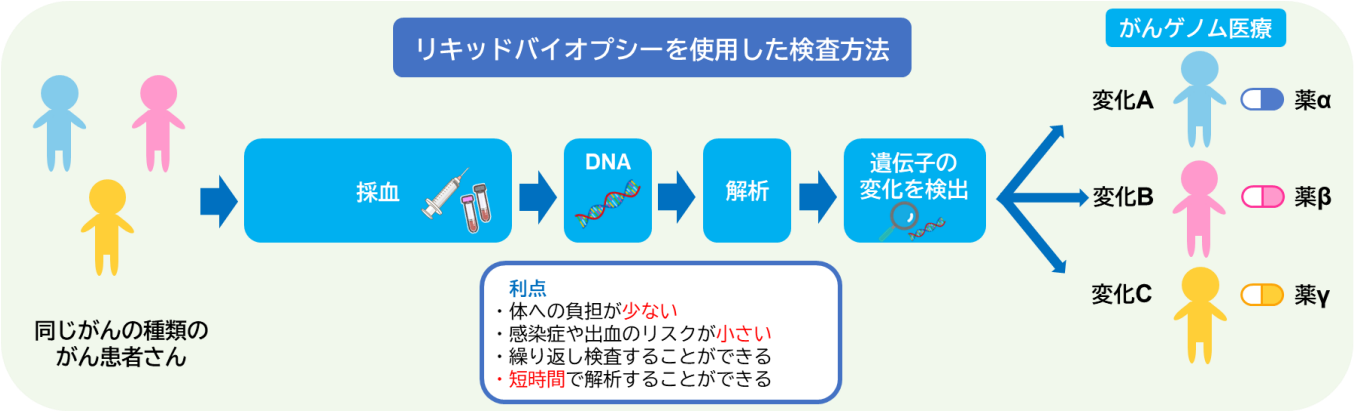
組織を採取する検査の問題点



これまで、がん細胞の遺伝子の変化を調べるためには、**手術や内視鏡生検などで、がんを発症している部分から組織を取り出して検査する方法**が一般的でした。しかし、この検査方法には、次のような問題点があります。

・患者さんの体への負担が大きく、繰り返し検査することが難しい。
・結果が出るまでに数週間かかるため、その間に体調を崩す患者さんもいる。
・がん細胞の遺伝子は抗がん剤治療とともにさらに変化していくことも知られており、検査をして遺伝子の変化に基づいた治療法が見つかっても、治療を始めるときには既にその患者さんにとって一番よい治療法ではなくなってしまう可能性もある。

※3　DNA：遺伝子の情報を持っている物質



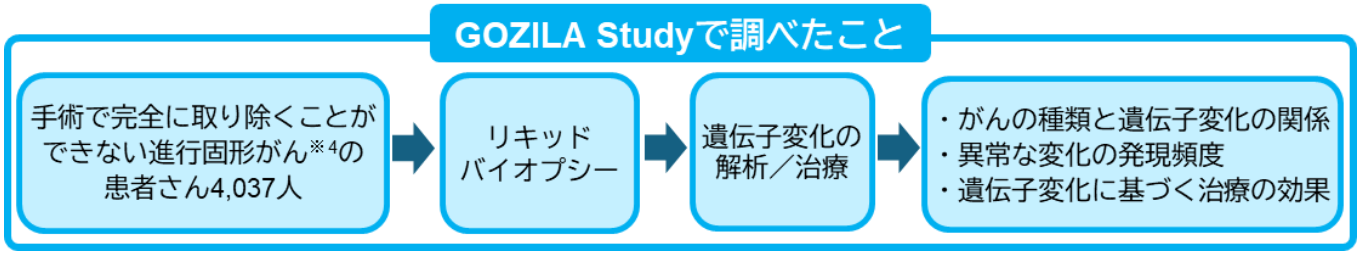
最近、**がん細胞の遺伝子が血液の中に出てくる**ことがわかりました。これをもとに、患者さんの**血液を用いてがんに関連した遺伝子の変化を見つける技術**の開発が進みました。
「**リキッドバイオプシー**」と呼ばれる検査方法です。**体への負担が少なく、繰り返し行うことができる**この検査では、がんに関係する遺伝子変化の特徴をより短時間で解析することができます。
近年、このようなリキッドバイオプシーの利点をがんゲノム医療に応用する試みが進んでいます。

2. GOZILA Study の主な目的

このように、組織を採取する従来の方法に比べ、リキッドバイオプシーには多くの利点があると考えられます。しかし、実際に患者さんの役に立つのかどうかは、まだはっきりとわかっていませんでした。今回の GOZILA Study は、このリキッドバイオプシーをがん患者さんの治療に応用し、その利点や効果について調べることを目的としたものです。具体的な目的は、次の二つです。

① 血液のがん以外のがん患者さんを対象に、**迅速で簡便なリキッドバイオプシーを用いてがん細胞に関係する遺伝子の変化を調べる**こと。
② **一人ひとりの患者さんの遺伝子の変化に対応した治療を行い、その効果について検討する**こと。

3. GOZILA Study の方法



手術で完全にがんを取りきることが難しい、または治療後に再発した固形がんの患者さん 4,037 人から血液を採取して遺伝子を解析しました。一人ひとりの患者さんのがんの種類や遺伝子の変化、がんの種類と遺伝子変化との関係、変化の発現頻度などについて検討しました。
また、これらの結果に基づいてがんゲノム医療を行い、実際の治療効果についても調べました。

※4　固形がん：体の中の臓器や組織にできるかたまり状のがん。例えば、大腸がん、胃がん、乳がんなど。
血液がんは含みません。

4. GOZILA Study の結果

24%の患者さんががんに関連した遺伝子の変化に対応した治療を受けました

大腸がん、すい臓がん、食道がん、胃がん、胆道がんなど、計22種類のがん患者さん4,037人のうち、952人（24%）ががんに関連する遺伝子の変化に対応した治療を受けました（図1）。

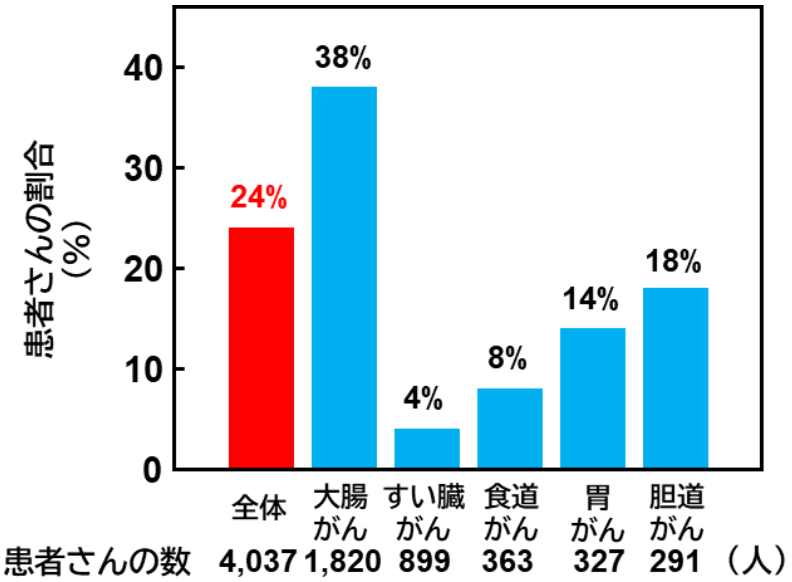


図1：遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さんの割合

全体および患者さんの数が100人以上のがん種について示しました。

遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さん（グループ①）のほかに、がんに関連した遺伝子の変化に対応した治療を受けなかった患者さんには、「治療につながる遺伝子の変化が見つかったものの、さまざまな理由により治療が受けられなかった患者さん（グループ②）」と「検査をした時点で、治療につながる遺伝子の変化が見つからなかった患者さん（グループ③）」の2種類がありました。

このように、患者さんの遺伝子変化の特徴と受けた治療から、患者さんを次の 3 つのグループに分けました。その上で、それぞれのグループの治療効果を比べ、がんゲノム医療の効果を調べました。

遺伝子変化の特徴と受けた治療から分けられたグループ

グループ①	グループ②	グループ③
遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さん	治療につながる遺伝子の変化が見つかったものの、さまざまな理由により治療が受けられなかった患者さん	検査をした時点で、治療につながる遺伝子の変化が見つからなかった患者さん

治療効果を比べ、がんゲノム医療の効果を調べる！

遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さんで、全生存期間が8.7か月延びました

がんゲノム医療を受けた患者さん(グループ①)では、治療につながる遺伝子の変化が見つかったものの、さまざまな理由により治療が受けられなかった患者さん(グループ②)と比べて、全奏効率※5、無増悪生存期間※6、全生存期間※7で優れた治療効果を示しました。
特に、全生存期間の中央値※8は、遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さん(グループ①)で、治療が受けられなかった患者さん(グループ②)に比べ8.7か月の延長がみられました(図2)。

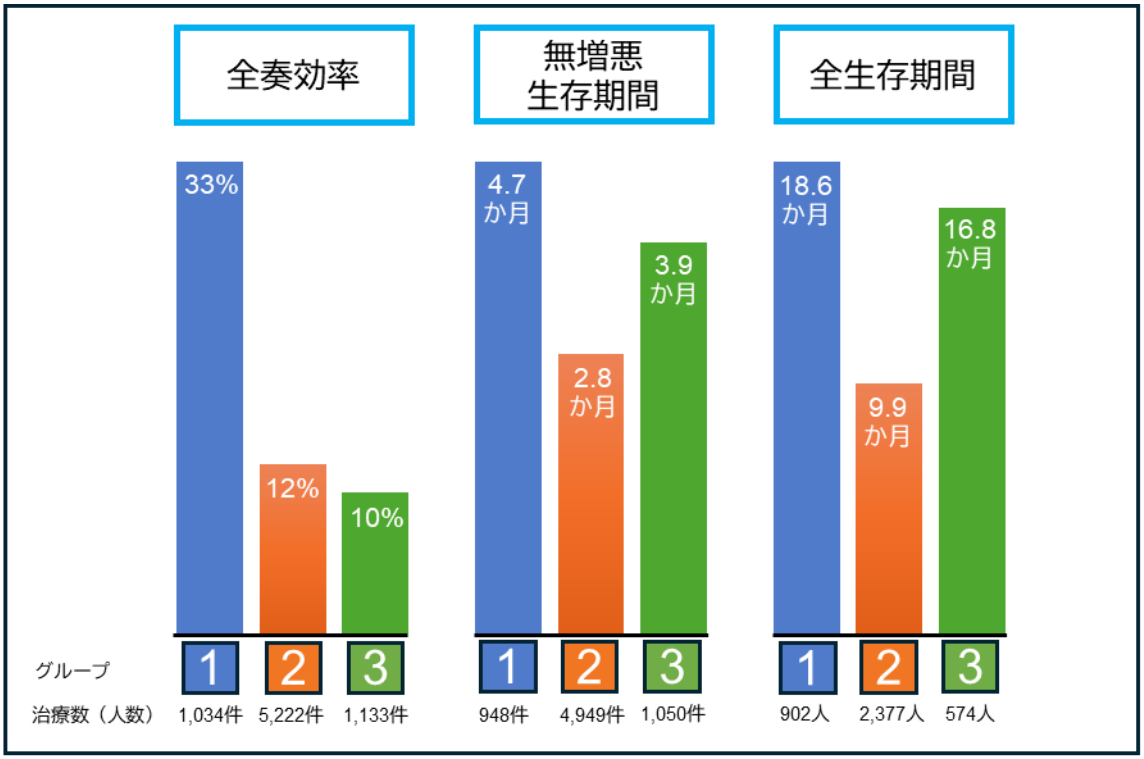


図2：遺伝子の変化に対応した治療の有効性

1 グループ①：遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さん

2 グループ②：治療につながる遺伝子の変化が見つかったものの、さまざまな理由により治療が受けられなかった患者さん

3 グループ③：検査をした時点で、治療につながる遺伝子の変化が見つからなかった患者さん

検査をした時点で、治療につながる遺伝子の変化が見つからなかった患者さん（同グループ③）では、無増悪生存期間と全生存期間でがんゲノム医療を受けた患者さん（同グループ①）と近い結果が得られており、治療後の経過が比較的よいことがわかりました。

※5　全奏効率：がんの治療薬の効果を判定するときに用い、治療による効果があった患者さんの割合を示しています。
がんが完全に消えた、または大きさが治療前と比べて一定以上小さくなった患者さんの割合をいいます。
※6　無増悪生存期間：治療を始めてから、がんが進行せず状態が安定している期間
※7　全生存期間：治療を始めてから、患者さんが亡くなるまでの期間
※8　全生存期間の中央値：統計で使う言葉です。生存している人の割合が 50%になるときのことをいいます。

5. GOZILA Study の主な考察

「24%（遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さんの割合）」が表すもの

最近の報告によると、がん遺伝子パネル検査を受け、治療につながった患者さんは 2023 年 2 月時点で 9.4%*にすぎません。しかし、今回の GOZILA Study では 24%の患者さんががんに関連した遺伝子の変化に対応した治療を受けました。
このことから、リキッドバイオプシーを用いることで、一人ひとりの患者さんに合ったがんゲノム医療を提供できる可能性が高まると考えられました。

＊がん遺伝子パネル検査の実態調査研究に基づく日本のがんゲノム医療推進に向けた提言書　厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）令和 2～令和 4 年度「がんゲノム医療推進に向けたがん遺伝子パネル検査の実態調査研究」（20EA1006）

全生存期間が延びたことの重要性

GOZILA Study は、リキッドバイオプシーの結果に基づくがんゲノム医療の効果を示した初めての大規模な研究です。
研究結果から、リキッドバイオプシーを用いてがんゲノム医療を受けた患者さんは、治療が受けられなかった患者さんと比べて、全生存期間が約 2 倍に延びることがわかりました。
このような大規模な研究で得られたこの結果は、一人ひとりの患者さんの遺伝子の解析結果に基づいたがんゲノム医療が固形がん患者さんの生存期間を延ばす可能性を示しています。

グループ③の患者さんで、グループ①の患者さんに近い結果が得られたことについて

グループ③（検査をした時点で、治療につながる遺伝子の変化が見つからなかった患者さん）では、無増悪生存期間と全生存期間で、グループ①（遺伝子の変化に対応した治療を受けた患者さん）に近い結果が得られました。遺伝子の変化は治療の抵抗性※9 に関係していることがあります。
今回の結果は、グループ③の患者さんにはそのような治療抵抗性に関わる遺伝子の変化がなかったため、グループ①の患者さんに近い結果につながった可能性が考えられます。

そのほかの情報

リキッドバイオプシーの結果、遺伝子の変化の特徴により治療効果に差があることが考えられました。例えば、がん細胞内に遺伝子の変化を持つ細胞の割合が高い場合、より高い治療効果が得られることがわかりました。

※9　治療の抵抗性：患者さんのがんに有効だと考えられる治療を行っても、治療効果がみられないまたは治療効果が弱まる、再発してしまうことをいいます。

6. まとめ

GOZILA Studyでは、消化器・腹部悪性腫瘍の患者さんを対象に、リキッドバイオプシーを用いて遺伝子の変化とそれぞれの変化に対応した治療効果を調べました。
その結果、リキッドバイオプシーにより、24%の患者さんががんに関連した遺伝子の変化に対応した治療を受けることができました。
また、一人ひとりの患者さんの遺伝子の変化に基づいた治療が生存期間を延ばす可能性が示されました。
GOZILA Studyで得られたこれらの結果は、一人ひとりのがん患者さんに合ったより適切な治療の選択肢を提供するとともに、今後のがん治療の方向性にも大きな影響を与える可能性があります。

7. 課題と今後の展望

研究結果から、今後検討していくべき課題がいくつか見つかりました。例えば、遺伝子の変化の特徴やがんの種類による治療効果の差をさらに研究し、がんゲノム医療を受けることのできる患者さんの割合を増やすこと、リキッドバイオプシーの価格を下げること、保険の適応を拡大することなどです。今後、これらの課題を解決することによって、より効果的な治療法をより多くの患者さんに届けられることが期待できます。

8. 連絡先

研究に関する問い合わせ先：
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
SCRUM-Japan 事務局
電話番号： 04-7133-1111（代表）
E メール：scrum_office@east.ncc.go.jp

9. 掲載サイト情報

原著論文：https://www.nature.com/articles/s41591-024-03244-8
プレスリリース：https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2024/0917_2/index.html
GOZILA Study HP：https://www.ncc.go.jp/html/scrum-japan/gozila-ppi/index.html
UMIN掲載情報：https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000033509

文：メディカルグローン株式会社　メディカルライター　名坂 明子