研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

病理診断を目的としたゲノム検査（パソロジカルシークエンス）の実施に対する検査体制の整備と、遺伝子プロファイルを元にした病理遺伝子診断の指針の策定

研究分担者　西原広史　慶應義塾大学医学部・教授

研究要旨：　国際標準である分子分類に基づくがん病理診断体制の確立を目的として、パソロジカルシークエンスの実施体制や精度管理基準を確立するための「パソロジカルシークエンス運用指針」を発刊する。その結果、がん個別化診断体制の確立とがんゲノム医療の推進に繋がり、がん医療の効率化、がん患者の QOL の向上を計ることが期待される。

A. 研究目的

がんゲノム研究の発展と次世代シークエンサーの普及により、腫瘍診断学の国際基準となっている WHO 分類において、分子分類（Molecular classification）が確立されている。実際、脳腫瘍（神経膠腫）の病理診断においては、2021 年発刊の WHO 分類第 5 版 において病理形態学的項目とゲノムプロファイルに基づく階層化診断が確立され、子宮体癌においては 2023 年 FIGO 分類においてゲノムプロファイルに基づいた臨床病期分類が策定された。いずれの腫瘍においてもパソロジカルシークエンスを実施しなければ生物学的悪性度に基づく治療方針の策定（治療薬の決定ではない）が出来ない状況となっている。こうしたがん病理診断に必要な遺伝子関連検査（パソロジカルシークエンス）は、直接的に治療薬の選定に繋がらないことから薬事承認を取得する企業がなく、その大部分は研究用（RUO）試薬を用いて、検査室内の独自の精度管理基準に基づいて行われる LDT（Laboratory developed test）運用によって実施されているのが現状である。しかし、国際標準である分子分類に基づくがん病理診断は今後多くの臓器の腫瘍の病理診断に必須の検査項目となることが予想されるため、パソロジカルシークエンスの実施体制を構築し、診断的有用性に基づく分子病理診断ガイドラインを策定することは、わが国のがん医療において喫緊の課題である。本研究においては、日本病理学会を中心として、これまで多くのがん診療ガイドラインの策定に関わってきた日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース（TF）の協力のもと、パソロジカルシークエンスの実施体制や精度管理基準を確立するための「パソロジカルシークエンス運用指針」を発刊する。その中でも本研究では、先述の脳腫瘍（神経膠腫）および子宮体癌に対象疾患を絞り、婦人科腫瘍関連学会および脳腫瘍関連学会に研究協力者として参加いただき、「脳腫瘍及び子宮体癌に対する分子病理診断ガイドライン」を発刊する。

B. 研究方法

本研究では、統括班の下に3つの小班を設置し、研究分担者はそのうち 2 つの小班を担当した。

1. 病理診断を目的としたがんゲノム検査（パソロジカルシークエンス）運用指針の策定班
   1） 癌種別の解析対象遺伝子リストの作成と診断的有用性の検証
   脳腫瘍及び子宮体癌に関しては、今年度中に分子病理診断ガイドライン（仮称）を発刊することを目標とするため、パソロジカルシークエンスの診断的有用性を明確にする必要がある。具体的には、脳腫瘍においては既に鹿児島大学にて開発された脳腫瘍パネル（K パネル；Neurol Med Chir (Tokyo) 62, 391-399, 2022）について、分子診断の結果と臨床的意義についての相関を確認する。子宮体癌については、慶應義塾大学で開発された Rapid-Neo パネルを用いた 149 症例の分子診断結果（ESMO open submitted）と臨床的有用性についての相関を確認する。
   2） がんゲノム関連検査に病理診断を目的としたがんゲノム検査手法の選択基準の策定
   臨床系学会から招聘された委員の指導の下、各臓器由来腫瘍における分子病理診断に必要な検査対象遺伝子のリストを作成する。
   3） 病理診断を目的としたがんゲノム検査実施における施設管理基準、精度管理基準の策定
   「がんゲノム検査全般に関する指針」（2022 年第 1.0 版）を元に、パソロジカルシークエンスの実施に関する施設管理要件や精度管理基準について整備する。また実施施設として、どのような施設（がんゲノム医療中核拠点病院等）で実施すべきか、拠点化・集約化の是非について意見を取りまとめる。
   4） パソロジカルシークエンス後の CDx、CGP 検査の効率的な実施に関する指針の策定
   ⇒CDx や CGP 検査を実施することで治療につながる可能性の高い患者を選定する
   5） 病理遺伝子診断時に遺伝性腫瘍症候群が示唆された際の遺伝医療専門家との連携体制構築
   ⇒医療体制班と連携して医療経済効果の算出を行う
   6） パソロジカルシークエンスの国内診療実装に向けた医療経済的提言
   ⇒ 運用指針作成においては、日本癌治療学会、日本脳神経外科学会、日本脳腫瘍病理学会、日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、から外部委員を招聘し、指針作成において臨床的側面、検査医学的側面からアドバイスを受け、実臨床における運用において齟齬が発生しないよう、最大限留意する。
   ⇒ 分子病理診断ガイドラインの作成においては、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース（TF）における賛同を受けた上で発刊する。

3. 国民の理解に関する検討
   1） パソロジカルシークエンス説明・同意モデル文書の作成
   ⇒ 生殖細胞系列バリアントの解析は実施しないものの、患者が不安を頂かず理解しやすい説明・同意文書の作成を行う。市民団体（患者会）からアドバイスを受ける。
   2） 国民向け情報共有資材の作成および公開講座の実施
   ⇒ ゲノム解析の診断的有用性や遺伝に関する誤解を避けるための啓発活動計画を策

定する。

C. 研究結果

本研究では、統括班の下に3つの小班を設置し、それぞれ以下の検討項目を担当した。各班の人員構成は別添資料（資料1）の通り。

研究分担者が担当した 2 つの小班の研究成果について報告する。

1. 病理診断を目的としたがんゲノム検査（パソロジカルシークエンス）運用指針の策定

⇒脳腫瘍、子宮体癌に対する分子病理診断の運用指針（ガイダンス）を 2026 年 3 月に発刊した（資料2）。

1) 癌種別の解析対象遺伝子リストの作成と診断的有用性の検証

⇒癌腫別の解析対象遺伝子リストは完成している（資料3）。

2) がんゲノム関連検査に病理診断を目的としたがんゲノム検査手法の選択基準の策定

⇒ 完成した分子病理診断ガイダンス内に明記した

3) 病理診断を目的としたがんゲノム検査実施における施設管理基準、精度管理基準の策定

⇒ 完成した分子病理診断ガイダンス内に明記した

4) パソロジカルシークエンス後の CDx 検査、CGP 検査の効率的な実施に関する指針の策定

5) 病理遺伝子診断時に遺伝性腫瘍症候群が示唆された際の遺伝医療専門家との連携体制構築

6) パソロジカルシークエンスの国内診療実装に向けた医療経済的提言

3 国民の理解に関する検討

ガイダンスのドラフト案を背景に ELSI 班が分子病理診断を実施する際に患者が不安を抱かず理解しやすい説明・同意文書の作成に関する方向性の取りまとめを行った。当初は同意のモデル文章を作成する予定であったが、保険収載予定が不明確だったため、本研究内では実施しないことになった。ただ、研究班としての活動は継続することになった（資料7）。

D. 考察

がんゲノム研究の発展と次世代シークエンサーの普及により、腫瘍診断学の国際基準となっている WHO 分類において、分子分類（Molecular classification）が確立されている。実際、脳腫瘍（神経膠腫）の病理診断においては、2021 年発刊の WHO 分類第 5 版 において病理形態学的項目とゲノムプロファイルに基づく階層化診断が確立され、子宮体癌においては 2023 年 FIGO 分類においてゲノムプロファイルに基づいた臨床病期分類が策定された。いずれの腫瘍においても治療方針の策定には分子分類に基づく病理診断、すなわち、分子病理診断が必要である。

こうしたがん病理診断に必要な遺伝子関連検査は、直接的に治療薬の選定に繋がらないことから薬事承認を取得する企業がなく、その大部分は研究用（RUO）試薬を用いて、検査室内の独自の精度管理基準に基づいて行われる LDT（Laboratory developed test）運用によって実施されているのが現状であるため、外注検査でこれを実施することはできない。しかし、国際標準である分子病理診断は今後多くの臓器の腫瘍の病理診断に必須の検査項目となることが予想されるため、現状において実施可能な分子病理診断の実施体制を構築し、診断的有

用性に基づく分子病理診断ガイドラインを策定することは、わが国のがん医療において喫緊の課題である。本研究班は日本病理学会を中心として構成され、これまで多くのがん診療ガイドラインの策定に関わってきた日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース（TF）の協力のもと、パソロジカルシークエンスの実施体制や精度管理基準を確立するための「パソロジカルシークエンス運用指針」の発刊を目的に設置された。

本ガイダンス（初版）の発刊（2026 年 3 月）時点では、残念ながら分子病理診断の保険収載の目途はついていない。一方で、分子病理診断に必要なゲノム検査のうち一部は保険診療による検査の結果を利用することが可能である。そのため、本ガイダンスにおいては保険診療か否かにはこだわらず、様々な検査プラットフォームを活用して分子病理診断を行うことが推奨される。

E. 結論

本研究班の活動の成果として、脳腫瘍と子宮体癌に対する分子病理診断を実施するための基本的な考え方となるガイダンスを発刊することができた。その結果として、がん個別化診断体制の確立とがんゲノム医療の推進に繋がり、がん医療の効率化、がん患者の QOL の向上を計ることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
   - 「日本病理学会　分子病理診断ガイダンス（初版）」、2026 年 3 月、笹氣出版印刷株式会社、一般社団法人日本病理学会
2. 学会発表
   ① 西原広史 「Tumor agnostic approach における NF1 関連腫瘍の意義と分子病理診断の必要性」 第 17 回　日本レックリングハウゼン病学会学術大会　特別講演　新潟医療人材育成センター　2026 年 2 月 22 日
   ② 西原広史 「脳腫瘍に対するがんゲノム検査の臨床的有用性と診断的有用性」 第 84 回日本脳神経外科学会学術総会　シンポジウム2「脳腫瘍に対するがんゲノム医療の新展開」 2025 年 10 月 29 日　パシフィコ横浜　（SY2-1）
   ③ 西原広史 「日本のがんゲノム検査と Drug loss の現状について」 第 72 回日本臨床検査医学会　日本病理学会共催企画　特別シンポジウム 2　がんゲノム医療におけるコンパニオン診断の課題と展望　2025.8.31　幕張メッセ
   ④ 西原広史 「食道がんに対する分子病理診断の意義とパソロジカルシークエンスの今後の方向性について」 第 79 回日本食道学会「セッション名：パネルディスカッション 8」「治療に資する病理診断のありかた　～早期がん診断から治療効果を含めて～」 日時：2025 年 6 月 27 日（金）　会場：特別会場（国立京都国際会館）

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
   該当なし
2. 実用新案登録
   該当なし
3. その他
   該当なし