

令和元年 10 月 11 日

日本臨床検査自動化学会

## 令和元年度第 2 回遺伝子・プロテオミクス技術委員会

日時 令和元年 10 月 3 日 (木)  
開催場所 パシフィコ横浜  
〒220-0012 神奈川県横浜市西区みなとみらい 1-1-1

### 議事内容

1. 前回議事録の確認 (資料 1)
2. 新任の委員会委員について (資料 2)
3. 委員会活動報告
  - 1) MALDI-TOF MS WG 報告 (資料 3)
  - 2) 白血病関連遺伝子検査 WG 報告 (資料 4)
  - 3) マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査の標準化 WG 報告 (資料 5)
  - 4) 遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 報告 (資料 6)
4. 技術セミナーの内容について (資料 7)
5. その他審議事項

### 配布資料

- 資料 1 : 平成 31 年度第 1 回委員会議事録
- 資料 2 : 遺伝子・プロテオミクス技術委員会名簿
- 資料 3 : MALDI-TOF MS WG 報告
- 資料 4 : 白血病関連遺伝子検査 WG 報告
- 資料 5 : マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査の標準化 WG 報告
- 資料 6 : 遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 報告
- 資料 7 : 技術セミナーの内容について

出席者（敬称略）

村上 正巳	群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学
中山 智祥	日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
糸賀 栄	かずさ DNA 研究所
宮下 大地	群馬大学医学部附属病院検査部
青木 留美子	日本大学医学部附属板橋病院臨床検査部
南木 融	筑波大学附属病院検査部
東田 修二	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臨床検査医学分野
松下 一之	千葉大学医学部附属病院検査部・遺伝子診療部
曾川 一幸	麻布大学生命・環境科学部
草場 耕二	佐賀大学医学部附属病院検査部
村田 正太	千葉大学医学部附属病院検査部
清祐 麻紀子	九州大学病院 検査部
安田 和成	三重大学医学附属病院 中央検査部
竹田 真由	岐阜医療科学大学 保健科学部 臨床検査学科

泉 絢子	群馬大学医学部附属病院検査部
佐伯 裕二	宮崎大学医学部附属病院検査部
上地 幸平	国立大学法人 琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部
藤本 英也	LSI メディエンス メディカルソリューション本部業務運営統括部 メディカルソリューション推進部
中條 聖子	株式会社エスアールエル 検査技術企画部・技術開発部
森 篤雄	(株)ニッポンジーン
三浦 俊昭	ロシュ・ダイアグノスティクス(株) サイエンティフィックソリューション部門 遺伝子・病理部 ラボグループ
奥村 元	ビオメリユー・ジャパン株式会社 臨床マーケティング部
藤永 あずみ	ブルカー・ジャパン株式会社
吉本 倫子	シスメックス株式会社 学術本部
副島 隆浩	栄研化学株式会社 営業統括部マーケティング推進室 MKT 部
郡司 昌治 (オブザーバー)	名古屋第一赤十字病院

## 議事内容

今回の技術セミナーで「病理分野の遺伝子解析の現状と問題点」について講演頂く郡司昌治先生（名古屋第一赤十字病院）にオブザーバーとして出席頂いた旨、村上委員長より説明があった。

### 1. 前回議事録の確認（資料1）

前回議事録の内容についての確認を行った。

### 2. 新任の委員会委員について（資料2）

・上地幸平委員（琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部）と佐伯裕二委員（宮崎大学医学部附属病院検査部）、奥村 元委員（バイオメリュー・ジャパン株式会社）にご挨拶頂いた。

・長井篤委員が島根大学神経内科の教授に就任され、委員会活動が困難なため、退任予定。

### 3. MALDI-TOF MS WG（資料3）

曾川 WG 代表から以下についてのご報告がなされた。

・5日間の短期精度管理の論文化について

10月末日までに投稿予定、共著者の先生方から内容の確認及びサインを頂いたので、この会終了後、事務局に送る予定。

・長期精度管理の論文について

今年度3月までに投稿予定、2020年1月末日を目途に英文化。論文作成による精度管理プロトコール作成後、全国のMALDI-TOF MSによる細菌同定を実施している施設で調査を行う。全国調査による現状把握後、本学会の微生物検査・感染症委員会に引継ぎ予定。

中山副委員長より

微生物検査・感染症委員会とのすり合わせに関する議論がありますが、曾川委員を中心にWGとしてやり始めた内容については、一区切りつくまでお願いしたい。

### 4. 白血病関連遺伝子検査 WG 報告（資料4）

糸賀 WG 代表から以下についてのご報告がなされた。

・外部精度管理の評価について

2年に1度程度の頻度で外部精度管理の評価を実施、去年の8月から第5回を実施し、各施設に結果を送付。

- ・外部精度管理の評価の結果について (Major *BCR-ABL1*)

参加施設は、大学病院が多い。抽出試薬はキアゲン社が多くなっている。PCR 装置は複数社の機器を使い分けする施設が多い (特にロシュ社と ABI 社)。LDT 試薬を使用している施設では、結果の補正及び報告がばらついている。RNA 濃度に関しては同一試薬キットにおいても収量にばらつきが認められる。標準化キットをベースに SDI 評価を実施、IVD キット使用施設は A か B 評価であったが、LDT 試薬使用施設は計算式が異なるため、評価対象外とした。

- ・外部精度管理の評価の結果について (*PML-RARA*)

IVD キットが存在しないため、すべて LDT での測定。施設により補正式が異なるためばらつきが大きい。LDT での平均を使用して評価を行った (Log Reduction)。SD が大きくなるため、いずれの施設も A もしくは B 評価となった。検出限界付近の資料は 18 施設中 6 施設が検出できなかった。

- ・外部精度管理の評価の結果について (*WT1*)

IVD キットが存在するため IVD キット間で測定値が近い結果となった。

- ・外部精度管理の評価の結果について (Minor *BCR-ABL*)

1 施設検出できない結果となった。

IVD キットが販売されている項目もあるが、未だ LDT 試薬を使用する施設も多い。LDT 試薬を使用している施設は低値を検出できない場合があるため、各施設で正確な検出感度を把握する必要がある。検出感度付近の資料の調整は困難であるため、インクジェット方式による標準物質作製 (RICHO 社) を推奨。今後はこの技術を用いて各施設の検出感度を正確に測定するプロトコルの充実と RICHO 社の方をこの委員会の委員に推薦する予定。

## 5. マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査の標準化 WG 報告 (資料5)

松下 WG 代表から以下についてのご報告がなされた

- ・WG 名称の変更について

今後の活動内容の変化、多様化に伴い WG 名称の変更を承認して頂きたい。新 WG 名称は「がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG」を希望

→承認。

「マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査の標準化 WG」から「がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG」に WG 名を変更。

- ・「がんゲノム検査の評価と規制に関する基本的考え方 WG」の活動内容について  
情報収集、人材育成、法規制及び倫理の3つの点を中心に活動を行い、その成果を年に1回、技術セミナーで報告することを計画中。生殖細胞系列に関しては、対象にしない予定ではあるが HBOC とリンチ症候群は本 WG で扱う予定。

東田委員より

キイトルーダの CDx として MSI 検査(FALCO キットを用いた外注検査)を受けた2名の進行がん患者でインシデントに繋がりうる経験をしたので情報共有したい。この2名は MSI 検査を受けて陰性との報告であった。しかし2名とも NGS 検査では MSH2 や MSH6 の不活性化変異を認め、TMB が高い等、MSI 陰性と合致しない結果であった。そのため、外注会社に泳動パターンの再確認を依頼したが、やはり陰性との判定であった。さらに主治医が正常検体でも実施して比較するよう要求し、実施した結果、判定は陽性になった。

今回の事例を通して、この時点までの当院での MSI 検査約 100 例中で2例の偽陰性があったことが明らかとなった。この2例は、たまたま NGS 検査を受けていたので発見につながったが、NGS 検査を受けていない患者の中にもっと偽陰性がいた可能性はある。FALCO キットは正常コントロールが不要であることを利点としているが本当にそれで良いのか。また、添付文書に感度・特異度が 100%であるような試験結果の記載があるが、臨床医がその記載を信じて本来キイトルーダを使用できた患者の潜在的な見逃しが生じているのではないか。

松下委員より

当院でも FALCO のキットを使用、正常コントロールに末梢血を使用している。癌組織だけで検査をすると非常に分かりにくく、正常を使用してようやく判定できた事例を経験。この MSI 検査はほとんどの施設で外注となっているが、見落としが必ずある。そのため、MSI 検査は病理部と検査部で協力して、しっかりと院内検査として立ち上げる事が非常に重要。

院内検査の方が、患者のメリットが大きい。

郡司先生より

当院と周辺施設の間でも陽性件数が少ないという話になっていた。そのため、免染でのダブルチェックを試みとして実施していた。

松下委員より

陽性の件数は何%くらいか。

郡司先生より

30 例程検査を出して、陽性は 2 例程度。

松下委員より

数としてはその程度、10%に届かないくらい。

## 6. 遺伝学的検査における外部精度管理としてのクロスチェック WG 報告 (資料 6)

中山 WG 代表から以下についてのご報告がなされた

- ・ 遺伝学的検査における外部精度評価としてのクロスチェックは 昨年秋の理事会で承認され、今年度より活動開始。「遺伝学的検査の外部精度管理参加申し込み案内」を自動化学会 HP に掲載している。現在、委員の菱沼 昭先生とクロスチェックを実施。
- ・ クロスチェックの方法は同一バリエーションの 10 サンプルについて遺伝型の決定を行う。初回解析 (NGS もしくはダイレクトシーケンシング) の一致率を算出し、不一致のサンプルについて再検査 (ダイレクトシーケンシング) を行い最終的な一致率を求める。サンプルの種類は個人情報に配慮し市販のサンプルを使用した。市販のサンプルを解析した結果、市販サンプルは複数人のヒトのゲノムを混ぜ合わせた試料であることが判明した。
- ・ このような経緯から市販のサンプルをジェノタイピングしても正確な結果が得られないため、各施設の倫理委員会の承認と患者さんの同意書を得れば、1 個人のヒトゲノムの使用を許可して欲しい。また個人情報に行きつかない PCR 産物 (数百 bp 以内、40 か所の SNV を含まない) の使用も許可して頂きたい。

松下委員より

- ・ ヒトゲノムの使用する場合はこのような議論が必ず生じる。代替案としては大腸菌や酵母などのヒト以外のゲノムを使用するのが倫理的なハードルが低い。
- ・ 外部精度管理よりも外部精度評価もしくは外部精度管理評価の方が言葉として正しいと思うので、検討して欲しい。
- ・ 1 人のヒトゲノムのサンプルに関しては、患者の同意が得られていれば各施設に送付しても問題ないと思うが、その際には各施設の倫理委員会を必ず通す必要がある。

→ 1 個人のヒトゲノムあるいは PCR 産物の使用を承認、その際には必ず患者さんの同意を得て各施設の倫理委員会を通すことになった。

## 7. 技術セミナーの内容について (資料 7)

10 月 3 日 (木) 15 時から 303 号室と 304 号室で技術セミナーを実施。

講演は中山副委員長と郡司先生に依頼。

南木委員より

・実習は 3 社 (シスメックス・キアゲン・栄研化学) 各 20 分ずつ実施。

・次回に関しては詳細未定だが、例年通り遺伝子の抽出、解析装置を中心にする予定。

また、病理分野の内容を追加することを検討中。内容に関しては相談して進めていきたい。

中山副委員長より

・質量分析計を 3 社ローテーションしていく計画についてはどうなったのか。

曾川委員より

・質量分析計に関しては微生物検査・感染症委員会の方がよい。・質量分析計を行うなら病理分野に絡めてイメージングはどうか。

松下委員より

・技術セミナーで MSI 検査について取り上げてもらいたい。

## 8. その他審議事項

### 第 20 回技術セミナー参加者

事前申し込み済参加者 : 74 名 (事前申し込み 87 名)

当日参加者 : 22 名

計 : 96 名

次回、遺伝子・プロテオミクス技術委員会開催予定

令和 2 年 4 月 4 日 (土) 沖縄県市町村自治会館

〒900-0029 沖縄県那覇市旭町 116-37

以上