



自治医科大学
Jichi Medical University

がんプロ ニュースレター

2021.12

自治医科大学 大学院医学研究科 地域がん総合医学
特命教授 山口 博紀



2017年より自治医大がんプロ市民公開講座を開催してまいりましたが、今年度は昨年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症対策のため、自治医科大学会場に皆様にお越しいただく形式での開催は、誠に残念ながら見送ることといたしました。

いつも本学へ足を運んでいただいている皆様には、昨年度と同様ニュースレターの形で、がんに関する最新の情報をお届けすることといたしました。

2021年12月現在では、第5波が落ち着いているところではありますが、まだ新型コロナウイルスの変異株の国内発生例の報告が相次いでいるところであり、予断を許さない状況が続いております。このニュースレターが皆様に届いているころも、現在と同様、落ち着いた感染状況であることを願っております。

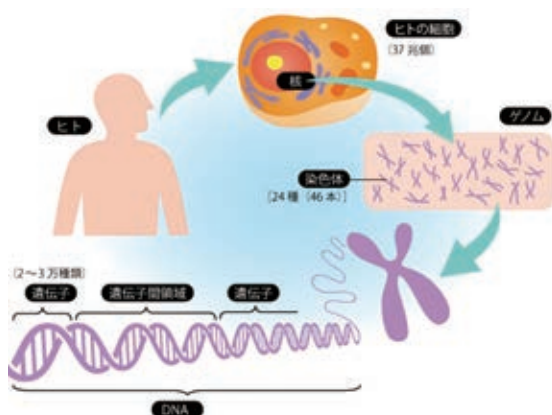
さて、このニュースレターでは、ここ数年で急速に普及した、「がんゲノム医療」について紹介します。

はじめに

令和元年は、がんゲノム医療元年とも呼ばれ、がんゲノム医療において重要な役割を持つがん遺伝子パネル検査が保険診療下で実施できるようになった年です。とはいえ、まだまだ新しい医療ですので、いったいどういう医療なのか詳しくご存知ない方も多いかと思います。診察室で「治療方針を決めるためにあなたのゲノムを調べようと思いますが、どうしますか？」と医師が患者さんに尋ねる場面もこれから多くなることが予想されます。

ゲノムとは

ゲノム (Genome) とは、Gene (遺伝子) に -ome (全ての) という接尾辞がついてできた言葉です。つまり全ての遺伝子というのが直訳になります。同じ接尾辞をもつ最近の言葉として、Protein → Proteome、Metabolism → Metabolome、Bio → Biome があります。ゲノムの定義は「ある生物がもつ染色体中にある全ての DNA 配列情報」になります。DNA は「ゲノムという情報が書き込まれている物質」で、遺伝子は「DNA の一部でタンパク質合成をコードする部分」というのが正確な定義となります。ヒトの体は 60 兆個の細胞からなりますが、一つひとつの細胞に 32 億 5400 万塩基対のゲノムが含まれており、免疫をつかさどる T 細胞と B 細胞以外はすべて同一のゲノムを有しています。そしてタンパク質合成をコードする DNA は 4000 万塩基対あり、遺伝子数は現在のところ 26808 個とされています。このタンパク質合成をコードする遺伝子翻訳領域をエクソンと呼びます (図 がん情報サービス ganjoho.jp)。



がんは遺伝子の病気

がんは遺伝子の病気です。基本的には、遺伝子の特定の DNA 配列が変化することで発症します。生命の維持には細胞が増殖することが欠かせません。細胞が増えるのに必要なタンパク質をコードする、アクセルの働きをする遺伝子を「がん遺伝子」と呼び、そこに特定の変異が起きると増殖の指令が止まらなくなります。一方、細胞の増殖を抑制したり DNA に生じた変異を修復したりするブレーキの役割を果たす遺伝子を「がん抑制遺伝子」と呼び、特定の変異が起きると細胞増殖のブレーキがかからなくなります。これらがん遺伝子とがん抑制遺伝子をまとめて、がん関連遺伝子と呼びます。

ドライバー遺伝子とコンパニオン診断

がん細胞のゲノムには数十から数千個の変異がありますが、このうちがん化に直接関係している変異はごくわずかです。がん関連遺伝子に生じるがん化に直接関係する変異のことをドライバー変異とよび、その変異が起きている遺伝子をドライバー遺伝子といいます。このドライバーとはがん化に導く運転手のことで、がん化には直接関わっていない遺伝子変異のことをパッセンジャー (乗客) 変異と呼びます。

特に肺がんの分野では早くからこの

ドライバー遺伝子を検索して、もしドライバー変異があればそれに対応した分子標的薬を投与するという治療が進められてきました。ドライバー遺伝子ごとにそこに特定の変異があるかを調べる目的で遺伝子検査を行うこととなりますが、これをコンパニオン診断といいます。つまり分子標的薬とドライバー変異を一つのセット（コンパニオン）として診断することが行われています。ドライバー変異の状況によって患者さんごとに最適な分子標的薬を決めていく、これをプレシジョンメディシン（精密医療）あるいはオーダーメイド医療と呼んでいます。現在では肺がんの他に、大腸がんでも行われるようになってきました。

遺伝子配列解析の進歩

がんゲノム医療が最近急速に発展してきた背景には、DNA 配列を読み取る技術が爆発的に進化したことがあります。1990 年に開始されたヒトゲノム計画は、ヒト一人の全ゲノム解析に 13 年の歳月と 300 億円の費用がかかりました。ところが 2007 年に次世代シーケンサーが世に出てから、ゲノム解読のスピードが格段に増し、その反面コストが圧倒的に下がりました。2014 年には、1000 ドルゲノム、つまり 10 万円程度の費用で、数日以内にヒト一人の全ゲノム解析が可能となりました。

がんゲノム医療とは、がん細胞や血液細胞の DNA や RNA の塩基配列の情報を臨床に応用し、患者さん一人ひとりのゲノム情報をもとに最適な治療を選ぶ医療ということになります。

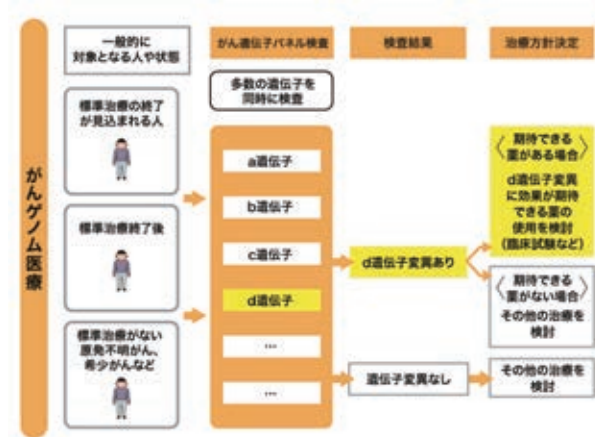
現在、米国、英国では主に全ゲノム解析全エクソーム（タンパク質合成をコードする遺伝子全ての）解析が行われています。網羅的な遺伝子解析で将来に再解釈が可能という利点はありますが、データが膨大で通信や解釈が困難で高額な費用がかかります。一方日本では、主に最大数百個程度の代表的ながん関連遺伝子の変異を解析しています。これをがん遺伝子パネル検査と呼びます。パネルとは代表という意味です。情報量が少なく効率はアップしますが、解釈できる人材の不足や新規のがん関連遺伝子には対応が不可という問題点があります。

がん遺伝子パネル検査

がん遺伝子パネル検査は、合う薬があるかどうかを調べる検査です。がん遺伝子パネル検査では、生検や手術などで採取されたがんの組織を用いて、高速で大量のゲノムの情報を読み取る「次世代シーケンサー」という解析装置で、1 回の検査で数百のがんドライバー遺伝子を同時に調べます。

遺伝子変異が見つかり、その遺伝子変異に対して効果が期待できる薬があ

る場合には、解析結果について複数の専門家で構成される委員会(エキスパートパネル)によって検討されます。担当医はこれを診断や治療の参考にして、遺伝子変異に効果が期待できる薬があるかどうか検討を行います。効果が期待できる薬がある場合には、臨床試験などを含めてその薬の使用を検討します。効果が期待できる薬がない場合には、ほかの治療を検討します(図がん情報サービス ganjoho.jp)。



がんゲノム医療への国の取り組み

国は第3期がん対策推進基本計画においてがんゲノム医療を最重点課題の一つとしてとりあげ、積極的にその普及を進めています。がんゲノム医療を必要とする患者が全国どこにいても受けられる体制の構築を目的として、2017年12月に厚生労働省から「がんゲノム中核拠点病院等の整備に関する指針」が示され、2018年2月には全国で11の病院が「がんゲノム医療中核拠点病院」に指定されました。

自治医科大学附属病院は2018年10

月1日に中核拠点病院の一つである東京大学医学部附属病院から「がんゲノム医療連携病院」の指定を受け、がんゲノム医療に関する検査や患者情報等を一括して管理する部署として、腫瘍センター内に「がんゲノム医療部」が新設されました。設立当初は東大病院の「Todai Onco Panelの開発に関わる臨床性能試験(がんゲノム医療の有効性検証のための基盤研究)」という東大が独自に開発したがん遺伝子パネル検査の先進医療へ参加を希望する患者に対し、診察、遺伝子パネル検査の説明、病理部への標本作成依頼、東大病院への検体送付、遺伝子パネル検査の結果を専門家が集まって検討する東大病院でのエキスパートパネルへの参加、検査結果の患者への説明、可能な治療があるかどうかの検討までを当院において行っていました。

遺伝子パネル検査の保険適用

2019年6月には、がん遺伝子パネル検査が保険適用となりました。これに伴い、FoundationOne CDXがんゲノムプロファイル検査とOncoGuide NCCオンコパネル検査の2種類のがん遺伝子パネル検査が当院でも保険診療下を実施出来るようになりました。保険診療となったのを境に、がんゲノム医療部の組織を、がん診療に関わる全ての診療科・部署および遺伝カウンセリン

グを行う各部署のメンバーに拡充しました。また、がん遺伝子パネル検査の院内運用フローおよび運用マニュアルを作成しました。また、2021年8月には、手術や生検で検査に足る検体が得られなかった場合に、採血検査により血液中に浮遊するがん細胞由来のDNA断片を解析する FoundationOne CDx Liquid も保険適応となり、より多くの患者さんに検査を行うことができるようになりました。

がん遺伝子パネル検査の限界

ここまで読み進めますと、がんに対する夢のようなオーダーメイド治療がもう目の前にあるような気がしますが、実際はまだまだ道のりは遠いです。まず、がん遺伝子パネル検査が保険診療の対象となるのは、がんに対する標準治療が終わった、もしくは終わる見込みである場合に限られます。本来ですと抗癌剤治療を始めるときにドライバー変異を調べて、効果のある分子標的薬を使いたいのですが、そのようなことは、現在は肺がんや大腸がんなどのコンパニオン診断目的にごく少数の種類の変異を調べることでしか保険診療ではできません。

また、もう一つ、がん遺伝子パネル検査の問題点は、遺伝子異常に合致した薬剤投与率は治験薬・適応外使用薬を含めても10%程度しかないことで

す。標準治療がほとんど終わりかけている患者さんに、例え10%の確率でも使える薬が見つかるのは喜ばしいことではあります。しかし、もし使える薬が見つかった場合でも、保険診療では投与できない薬物となりますので、その薬物を投与している臨床試験や治験に参加するために遠方まで通院したり、あるいは高額な自費診療にて受ける必要があります。また、がん遺伝子パネル検査の結果が出る頃には病状が進行してしまっていて抗癌剤治療を受けるだけの体力がなくなっている場合も十分に考えられます。1回56万円（保険3割負担で約17万円）という高額な検査費用も問題の一つです。

今後、より多くの分子標的薬が登場し、がん遺伝子パネル検査によって使えることのできる薬剤の選択肢が増えることを期待しています。また患者申出療養制度を使って臨床試験や治験に参加しなくとも地域の基幹病院で治療を受けられるようなシステムの構築がすすめられています。一日も早く、効果があると分かっている薬があるのに地理的・金銭的に使えないという状況が改善することを願っております。

がんゲノム医療と遺伝性腫瘍

一方、がんゲノム医療が進むにつれて、がん細胞のがん関連遺伝子の異常を調べていたら、体全ての細胞に先天的に

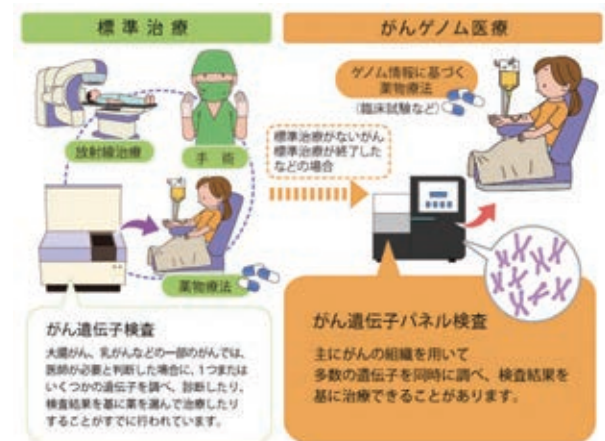
遺伝子の変異があって、がんが生まれつき発生しやすくなっていた、つまり家族性腫瘍・遺伝性腫瘍だったと診断される場合も増えてきます。これを二次的所見といいます。具体的には、APC 遺伝子変異による家族性大腸腺腫症、RET 遺伝子変異による多発性内分泌腫瘍症 (MEN2)、RB1 遺伝子変異による網膜芽細胞種、VHL 遺伝子変異による von Hippel-Lindou 病、MSH2 MLH1 PMS1 PMS2 遺伝子変異によるリンチ症候群、BRCA1 BRCA2 遺伝子変異による遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC)、p53 遺伝子変異による Li-Fraumeni 症候群などがあります。

遺伝性腫瘍であると判明した患者さんは、がんを患ったという突然の精神的苦痛に加え、本人のみならず家族や親族も遺伝子の検査したほうがよいのか、自分や家族の就職や結婚に将来影響はないかなど、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響は計り知れません。それらの影響を本人・家族が理解して適応していくことを助けてあげることが必要であり、その目的で行われるのが遺伝カウンセリングです。2020年6月から当院においても、保険診療および自費診療(1回1万円)にて遺伝性腫瘍を対象とした遺伝子検査および遺伝カウンセリングを開始しました。遺伝子検査を受けた方がよいのか迷っている、あるいは遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングを受けたいという患者さんもしくはそのご家族が

いらっしゃいましたら、がんゲノム医療部までご連絡くださるようお願いいたします。

まとめ

がんゲノム医療とは何かといえば、保険診療で実施可能となったがん遺伝子パネル検査によって、がんのドライバー遺伝子変異を調べ、もし変異があればそれに適応した分子標的薬があるかどうか調べ、もし薬剤があればそれによる治療を行うことを検討することになります。しかしながら実際に治療の選択肢に結びつく割合は1割程度の患者さんで、治療に結びついた場合でも高額な分子標的薬を適応外使用で投与するか、治験、臨床試験に参加して治療を受けることとなります(図 がん情報サービス ganjoho.jp より)



まだまだがんゲノム医療は始まったばかりで道のり険しいですが、この10年で飛躍的にゲノムを取り巻く世界が発展し、がんゲノム医療が可能となったことを考えれば、5年後10年後にはがんのみならず循環器疾患や代謝内分

泌疾患等、あらゆる医療分野にこのゲノム医療は広がってくると予想しています。どこの診療科の診察室でも「治療方針を決めるためにあなたのゲノムを調べようと思いますか、どうしますか？」と患者さんに尋ねる時代もそう遠くないのではと考えています。

少し難しいお話しになりましたが、皆様のお役に立てれば幸いです。

【よくでてくる専門用語】

ゲノム

遺伝子をはじめとした遺伝情報の全体に対する総称。

遺伝子変異

遺伝子がなんらかの原因で後天的に変化することや、生まれもった遺伝子の違いのこと。バリエーションと呼ばれることもある。

がんゲノム医療

主にがんの組織を用いて、遺伝子を網羅的に調べ、一人一人の体質や病状に合わせて治療などを行う医療。

クリニカルシーケンス

診断や治療方針決定などを行うために、がんの組織などを用いて、一定規模以上の塩基配列（シーケンス）解析を行うこと。

がん遺伝子検査

1回の検査で、がんに関連する1つ

またはいくつかの遺伝子を調べる検査。一部のがんでは保険診療となっている。

がん遺伝子パネル検査

主にがんの組織を用いて、1回の検査でがんに関連する多数（100以上）の遺伝子を同時に調べる検査。がんゲノムプロファイリング検査とも言う。一部は保険診療となっている。

固形がん

かたまりとなって増殖するがん。胃、肺、大腸、乳房、子宮など形のある臓器に発生する。一般的に、造血器（成人では骨髄）に生じるがん（白血病など）は含まない。

コンパニオン診断薬

最適な治療薬を選ぶために、がん組織などを用いて、特定の医薬品が効きそうであるかや、安全であるかを確認して、その医薬品を使用するかどうかを判断する。薬とセットで使うため、英語で「対（つい）の一方」を意味するコンパニオン診断薬と呼ばれる。

家族性腫瘍・遺伝性腫瘍

血縁のある家族の中で発生している人が多いがんを「家族性腫瘍」と呼ぶ。

家族性腫瘍は、食生活や生活環境といった環境要因によっても引き起こされ、遺伝によるものだけではない。一方、家族歴の有無にかかわらず、持って生まれた遺伝の影響を強く受けて発生するがんが「遺伝性腫瘍」である。しか

し両方の言葉はほぼ同じ意味で使われることも多い。

遺伝カウンセリング

遺伝についての専門知識を持つカウンセラーによるサポートおよび心理精神的なケア。医師やカウンセラーは、遺伝に関するさまざまな悩みや、不安を抱えている人を対象に、適切な医療情報の提供、遺伝学的検査の検討、心理社会的問題に対する支援などを行っている。

生殖細胞系列変異

生殖細胞（卵子または精子）に生じた遺伝子の変化で、生まれてくる子のすべての細胞のDNAに受け継がれる。遺伝性腫瘍発生の要因となる。

体細胞変異

生殖細胞（卵子または精子）以外の細胞を体細胞といい、正常な体細胞が後天的に変異することを体細胞変異という。体細胞変異は子孫に受け継がれることはない。

個別化治療・プレジジョンメディシン (Precision medicine / 精密医療)

一人一人の遺伝子情報や、体質、生活環境、ライフスタイルにおける違いを考慮して、疾病予防や治療を行うこと。

二次的所見

本来目的とする個別化治療とは別に、がんになりやすい遺伝子をもっているかがわかる場合があり、これを二次的所見という。

次世代シーケンサー

ゲノムの塩基配列を高速に読み出せる装置。従来のDNAシーケンサーに比べて、一度に多くの遺伝子を調べることができる。また、これまでよりも短時間で、費用が安く解析できる。

リキッドバイオプシー

血漿や尿、唾液などの体液に含まれる遺伝子を解析すること。

がん最適化医療を実現する医療人育成 自治医科大学

連携大学：東京大学・横浜市立大学・東邦大学・北里大学・東京都立大学

自治医科大学がんプロ事務局

自治医科大学大学事務部学事課大学院係

TEL : 0285-58-7476

FAX : 0285-44-3625

E-mail : cancer@jichi.ac.jp