

## 「大腸がん治療のパラダイムシフト～血液のゲノム情報から治療薬を選択する～」

外来化学療法室、一般・消化器外科 鈴木 浩一

私たちの体は約 37 兆個の細胞によって成り立っていますが、その全ての細胞が秩序正しく働く事で私たちの健康は保たれています。

しかし、様々な環境の暴露によって私たちの体の細胞は傷を負います。身近な例では紫外線です。紫外線は皮膚を構成する細胞の遺伝子に傷をつけます。細胞にはそれを修復する機能がありますが、長年にわたり繰り返し傷つけられているうちに、その修復に間違いが起きます。傷つけられた部分が細胞の秩序を司る遺伝子であった場合、細胞は勝手な行動を起こし、時に無秩序に増殖してしまいます。これががん発生のメカニズムです。その傷は複数あるのでやっかいです。がんは、一つの細胞に生じた遺伝子(ゲノム)の傷が積み重なって生じます。

新聞やテレビなどで「ゲノム」という言葉を目にすることが多くなりました。「ゲノム」とは遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) をあわせた造語 genome (ジーンーム) で、すべての遺伝情報のことです。この遺伝情報は 30 億にのぼる一種の記号からなります。1953 年に発見された「DNA の二重らせん構造」の中に含まれている情報です。30 億という莫大な遺伝情報は、「DNA の二重らせん構造」の発見から 50 年経った 2003 年に解読されました。この解読には 13 年の年月と 30 億円の費用がかかりました。たった一人のゲノム解読のためです。それから 15 年、さらに技術は進歩して 10 万円以下の費用と 1 日程度で全ゲノムを解読できるようになりました。「次世代シーケンサー」というゲノムを解読する技術を用います。この方法でがんが生じた複数の傷、ゲノムの異常を捉えることができるようになりました。これをがん治療に応用したのが「ゲノム医療」です。人によって異なるがんの正体、すなわちゲノムの異常を明らかにして、その人に適した治療を行うという「個別化医療」の強力な武器です。2015 年にオバマ前大統領が演説で述べた「プレジジョン・メディシン」と同じ考え方です。

これまでのがん治療薬の開発は、胃や大腸、肺などそれぞれ臓器別に行われてきました。そのため、胃がん患者さんにはこの薬、大腸がん患者さんには別の薬といった具合に薬剤が選択されます。がんはゲノムの傷によって生じます。胃がん患者さんがすべて同じゲノムの傷を負っているわけではありませんから、同じ薬を使っても「あたりはずれ」が出てしまいます。そこで患者さんのがんのゲノム情報を解析して、傷のできたゲノムに標的を絞って治療を行うのが「ゲノム医療」です。

ゲノムの診断のためには、体の一部分の材料が必要です。そのため内視鏡や手術で切除した組織検体が使われてきました。その採取は患者さんにとって大きな負担です。そこで、組織が変わって血液で診断する新たな検査方法の開発が注目されています。組織の一部を採取することを生検と言いますが、組織の生検のかわりに血液を用いる血液生検方法、「リキッド (血液) バイオプシー (生検)」です。患者さんの負担を大いに軽減します。

「リキッドバイオプシー」の最も重要な役割はがんの監視、モニタリングです。血液は繰り返し測定できるため、がんの経時的な変化を監視できるようになりました。がんは自分自身の免疫機構から逃れるため、日々刻々と変化しています。抗がん剤治療に対しても自身のゲノム情報を変化させて、薬が効かないように変化します。これが薬剤耐性の一つのメカニズムです。血液モニタリングによりがんを監視して、がんのゲノムの変化を見逃さない新たな治療戦略、それが「リキッドバイオプシー」です。今、最も注目されているがん治療の強力な武器と期待されています。