よくわかる
がんゲノム医療

ーあなたの疑問に専門医が答える！ー

発行 日本臨床腫瘍学会(JSMO)・日本癌学会(JCA)・日本癌治療学会(JSCO)

監修 島根大学医学部附属病院 先端がん治療センター 教授
田村 研治

監修・編集一覧

監 修

田村 研治
島根大学医学部附属病院 先端がん治療センター

編 集
(50音順)

植竹 宏之
東京医科歯科大学大学院 総合外科学分野

加藤 雅志
国立がん研究センター がん対策情報センター がん医療支援部

川上 尚人
近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門

佐治 重衡
福島県立医科大学 腫瘍内科学講座

清水 千佳子
国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科

高橋 俊二
がん研究会有明病院 総合腫瘍科

土原 一哉
国立がん研究センター 先端医療開発センター

林田 哲
慶應義塾大学医学部 外科学

古川 洋一
東京大学医科学研究所 臨床ゲノム腫瘍学分野

矢野 聖二
金沢大学附属病院 がんセンター

吉原 弘祐
新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻遺伝子制御講座

※所属は2020年8月時点

巻頭言　「よくわかるがんゲノム医療Q&A」刊行にあたって

島根大学医学部附属病院 先端がん治療センター 教授　田村研治

近年、個人のゲノム情報に基づいたがん治療（以下、がんゲノム医療）への期待が高まっています。2018年12月には「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」と「FoundationOne® CDx（F1CDx）がんゲノムプロファイル」という2種類の「がん遺伝子パネル検査」が保険償還され、日常のがん臨床に導入されています。

「がんゲノム医療」には、患者を中心とした社会一般から大きな期待が寄せられていますが、正確な情報提供が十分でないため一定の混乱が生じています。そもそも医学情報は専門用語で示されるため、一般の方には理解が不十分であることや、テレビ、新聞、SNSを含む膨大な情報や広告の中で、信頼性の高い情報を選別することは困難です。新しい治療法には常に期待が集まりますが、現行の治療法の中での位置づけや、「どのようながん患者さんに、どこまで効果を期待できるものなのか、あるいは、現時点では達成できないことはなんなのか」を理解することが重要です。

また、「がんゲノム医療」は全世界的にも始まったばかりで、今後の開発、改良に伴い、その適応や期待される効果などの情報はアップデートされることが求められます。

「日本臨床腫瘍学会」、「日本癌学会」、「日本癌治療学会」は、がんゲノム医療の推進を目的として、2018年に「3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース」を設立しました。活動の一つである「社会に対する正しいがんゲノム医療の提供」の実現のために「がんゲノムネット・ワーキンググループ」を組織しました。「よくわかるがんゲノム医療Q&A」の刊行は、このワーキンググループの活動の一環として、厚生労働省科学研究費（3学会合同「がんゲノムネット」を用いた、国民への「がんゲノム医療」に関する教育と正しい情報伝達に関する研究（H30-がん対策-一般-008））を用いて行われました。

3学会からそれぞれ推薦された「がんの専門家」が、患者、患者家族、一般の方にできる限りわかりやすく執筆いたしました。また、文章は、実際に複数のがん患者会にご高閲いただき、理解しにくい部分を修正しております。同様の内容については3学会のホームページなどでも公開し、今後、随時、アップデートを行うことを計画しています。

この本を読むことで、がんゲノム医療の現状について理解を深め、また、誤った情報に惑わされることなく、がん治療のお役にたてれば幸いです。

最後に、刊行にあたりご協力いただいた、NPO法人肺がん患者の会ワンステップの皆様、乳がんの患者会・八番会の皆様に心より御礼申し上げます。

目 次

巻 頭 言 …… 3

第1章 ゲノムとは? …… 9

Q1 ゲノムとはなんですか? …… 10
Q2 ゲノムの異常には、どのようなものがありますか? …… 11
Q3 ゲノムの異常は、どのようにして起こるのですか? …… 12
Q4 ゲノムの異常は、子どもに遺伝するのですか? …… 13
Q5 遺伝子多型とはなんですか? …… 14

第2章 ゲノムとがん …… 15

Q6 ゲノムの異常によってがんになりますか? …… 16
Q7 がん細胞にはゲノムの異常がどのくらいありますか? …… 17
Q8 がんは遺伝しますか? …… 18
Q9 がん遺伝子とがん抑制遺伝子の違いはなんですか? …… 19
Q10 ドライバー遺伝子とはなんですか? …… 20

第3章 ゲノム異常とがん …… 21

Q11 生殖細胞系列変異に関係するがんにはどのようなものがありますか? …… 22
Q12 体細胞変異に関係するがんにはどのようなものがありますか? 23
Q13 融合遺伝子に関係するがんにはどのようなものがありますか? 24
Q14 分子標的薬とはなんですか? …… 25
Q15 がんの個別化医療とはなんですか? …… 26

目 次

第4章 がんゲノム検査 …… 27

Q16 がんゲノム検査にはどのようなものがありますか? …… 28

Q17 次世代シーケンサーとはなんですか? …… 29

Q18 これまでのがん遺伝子検査と
がん遺伝子パネル検査の違いはなんですか? …… 30

Q19 がんゲノム検査にはどのようなサンプルが必要ですか? …… 31

Q20 血液で行えるがんのゲノム診断とはどのようなものですか? …… 32

第5章 ファーマコゲノミクスとバイオマーカー 33

Q21 ファーマコゲノミクスとはなんですか? …… 34

Q22 がんの再発のしやすさを予測するがんゲノム検査がありますか? 35

Q23 抗がん薬の「効く」「効かない」を
見分けるがんゲノム検査がありますか? …… 36

Q24 抗がん薬の副作用の程度を予測するがんゲノム検査がありますか? 37

Q25 がんの種類にかかわらず、
抗がん薬の効果を予測するがんゲノム検査がありますか? …… 38

第6章 各種がんにおけるがんゲノム医療 … 39

Q26 肺がんにおけるEGFR変異とはなんですか? …… 40

Q27 肺がんにおけるALK融合遺伝子とはなんですか? …… 41

Q28 大腸がんにおけるRAS変異、BRAF変異とはなんですか? …… 42

Q29 MSI検査とはなんですか? …… 43

Q30 遺伝子変異量(TMB)やPD-L1発現量検査とはなんですか? … 44

Q31 乳がんや胃がんにおけるHER2検査とはなんですか? …… 45

Q32 乳がんや卵巣がんにおけるBRCA遺伝子変異検査とはなんですか? 46

Q33 悪性黒色腫(メラノーマ)におけるBRAF変異検査とはなんですか? 47

Q34 慢性骨髄性白血病における
BCR/ABL融合遺伝子検査とはなんですか? …… 48

Q35 消化管間質腫瘍(GIST)におけるKIT変異検査とはなんですか? 49

目 次

第7章 家族性腫瘍・遺伝性腫瘍 …… 51

Q36 家族や親せきにがん患者がいない場合、
遺伝性腫瘍は否定できますか? …… 52

Q37 遺伝性腫瘍と診断されると子どもは必ずがんを発症しますか? 53

Q38 がん遺伝子パネル検査で
遺伝性腫瘍が診断される場合がありますか? …… 54

Q39 遺伝カウンセリングとはなんですか? …… 55

Q40 親せきに若くしてがんになった人がいて、
自分が遺伝性腫瘍や家族性腫瘍でないかどうか心配です。
どのようにすればよいですか? …… 56

第8章 ゲノム医療の体制 …… 57

Q41 ゲノム中核病院とはなんですか? …… 58

Q42 がん遺伝子パネル検査は
どのような場合に受けるのがよいでしょうか? …… 59

Q43 がん遺伝子パネル検査はどこに行けば受けられますか? …… 60

Q44 がん遺伝子パネル検査で遺伝子異常がみつかった場合、
それに対応した治療を受けることができますか? …… 61

Q45 自分のがん遺伝子異常に適合する薬剤の候補が示されました。
通常の治療と比べてどのくらいの治療効果が期待できますか? 62

目 次

第9章 ゲノム医療に必要な人材 …… 63

Q46 ゲノム中核病院にはどのような職種の人がいるのですか? …… 64

Q47 がんゲノムの解析に
必要なサンプルはだれが用意するのですか? …… 65

Q48 がんゲノム解析はだれが行っているのですか? …… 66

Q49 がんゲノムの解析の結果からどの薬剤が適切かを判断するのは、
だれがどのように行っているのですか? …… 67

Q50 がんゲノム医療に携わる医療者は特別な教育を受けていますか? 68

第10章 ゲノム医療と倫理 …… 69

Q51 がん遺伝子パネル検査を受けるにはいくらかかりますか?
保険は使えますか? …… 70

Q52 がんの遺伝に関する情報がほかに漏れることがありますか? … 71

Q53 がんの遺伝に関する情報は
自分以外の家族に伝える必要がありますか?…… 72

Q54 がんゲノム医療に関係するガイドラインや指針はありますか? … 74

目 次

第11章 間違った情報 …… 75

Q55 従来の抗がん薬は正常細胞を傷つける治療であり、副作用が怖いので拒否したいです。分子標的薬やゲノム医療は副作用がないのでしょうか? …… 76

Q56 従来の抗がん薬は免疫力を下げると聞きました。本当ですか? 77

Q57 免疫チェックポイント阻害薬と、活性化自己リンパ球療法は同じ免疫療法でしょうか? …… 78

Q58 分子標的薬を使えばがんは治ると聞きましたが本当でしょうか? … 79

Q59 自分の血液や口の中の粘膜を送れば、将来なるがんがわかる検査があると聞きましたが本当でしょうか? …… 80

第12章 ゲノム医療の将来 …… 81

Q60 新しいがんゲノム検査としてどのようなものがありますか?…… 82

Q61 個々のゲノム情報は、薬剤の開発に生かされますか? …… 83

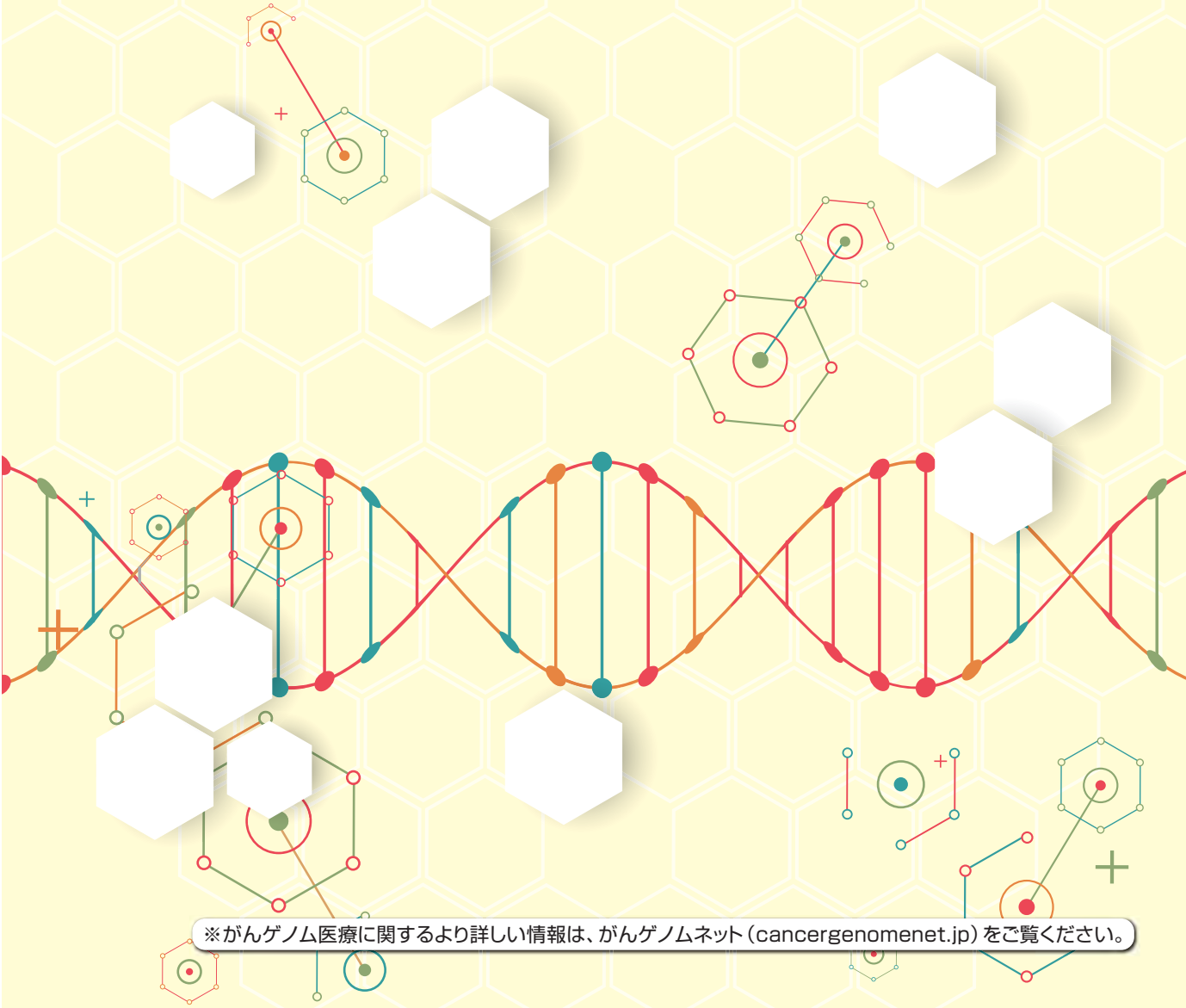
Q62 ゲノム情報を一元的に保管・管理することはなにに役立ちますか? 84

Q63 がんゲノム検査はスクリーニングや、術後再発のモニタリングに使えますか? …… 85

Q64 今後ゲノム医療が期待される、ゲノムの異常と分子標的薬の組み合わせがありますか? …… 86

索 引 …… 87

第１章
ゲノムとは？



※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q1 ゲノムとはなんですか?

A 人体を構成するすべてのDNAのことをいいます。

ゲノムとDNA

人体は約37兆個の細胞でできています。各細胞の中にはヒトの遺伝情報を保存しているDNAが含まれており、人体はこのDNAの情報に基づいて作られています。

ゲノムとは遺伝情報全体を意味する言葉で、人体が生命活動を行うための基本となるすべてのDNAのことをいいます。DNAはデオキシリボ核酸の略で、2本のひも状の物質が二重らせん構造になっています。ひもを橋渡しする部分はアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)という4種類の塩基と呼ばれる部品からできています。この部分では、塩基のAとT、CとGがそれぞれ塩基対というペアを作って結合しています。

ゲノムと遺伝子・染色体

DNAの中には遺伝子というヒトの体を作る設計図のようなものがあります。DNAの中で遺伝子は1～2%程度ですが、ヒトの遺伝子の数は2万数千個といわれています。DNAは細胞の中にある染色体と呼ばれる物質の中で折りたたまれています。ヒトの場合、染色体1番から22番まで対になった「常染色体44本」と、1対の「性染色体2本(女性はX染色体2本、男性はX染色体とY染色体が各1本)」が1つの細胞の核の中に入っています。ヒトはお父さんとお母さんからそれぞれ1組の染色体のセット(22本の常染色体と1本の性染色体)をもらいますので、1つの細胞には2セットの染色体が入っていることになります。このうちの1セットの中に入っているすべてのDNAを、一般的に「ヒトゲノム」と呼んでおり、私たちヒトは、お父さんから受け継いだゲノムと、お母さんから受け継いだゲノムの2種類をもっています。

(吉原弘祐・田嶋 敦)

語　源

●ゲノム(genome):遺伝子(gene)と総体・全体(-ome)を組み合わせて作られた遺伝子全体を意味する造語です。

Q2 ゲノムの異常には、どのようなものがありますか?

A 1塩基レベルの小さな変化から染色体レベルの大きな変化までさまざまな異常があります。

ゲノム異常の種類

ヒトDNAは必ずしも安定した存在というわけではなく、さまざまな要因により変化します。このようなDNAの変化のうち、病気の発症と関連するものをゲノム異常と呼びます。小規模なゲノム異常としては、塩基の置き換えが起こる「塩基置換」、1つまたは複数の塩基が配列から取り除かれる「欠失」、1つまたは複数の塩基が配列に追加される「挿入」があります。中規模なゲノム異常として、「コピー数異常」があります。DNAは通常2コピー（お父さん、お母さんそれぞれから1コピーを受け継いでいるため）ですが、1コピー以下になっている場合を「コピー数欠失」、3コピー以上になっている場合を「コピー数増幅（重複）」といいます。さらに、大規模な染色体レベルでのゲノム異常は、「数的異常」と「構造異常」の2種類があります。数的異常は、染色体の獲得や消失により染色体の数が変わってしまうことをいい、構造異常は染色体切断が起きた場合に元どおりに修復されなかった場合に起こる変化で、いろいろなバリエーションがあります。

ゲノム異常とがん

このようなゲノムの異常は、両親から受け継ぐ、あるいは受精後の非常に早い段階で引き起こされ、体のあらゆる細胞で異常を認める「先天的異常」と、体のごく限られた細胞で異常を認める「後天的異常（あるいは体細胞異常）」があります。がんは、後天的なゲノム異常によって起こる場合が多いといわれていますが、先天的なゲノム異常として受け継がれて特定の家系の中で繰り返し起こる場合もあり、「遺伝性がん症候群」と呼ばれています。

（吉原弘祐・田嶋 敦）

用語解説

●塩基：DNAを構成する成分の一つで、アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、チミン（T）の4種類があります。

Q3 ゲノムの異常は、どのようにして起こるのですか?

A がんにおけるゲノム異常はDNAの複製エラーが主な原因と考えられます。

細胞分裂

ゲノム異常は非常に多岐に渡るため、ここではがんにおけるゲノム異常の原因に焦点を当てて説明します。

人体は細胞分裂で維持されています。

人体は、約37兆個という膨大な数の細胞からできています。はじまりは、1つの細胞である受精卵が細胞分裂を繰り返して数を増やすことで体が作られているのです。さらに細胞には寿命があり、人体は絶えず新しい細胞に入れ替わって維持されています。細胞分裂のとき、2セットあるDNAを複製して4セットにして、2つの細胞に2セットずつ分配することで、細胞分裂前後で同じヒトゲノムを維持することができます。

ゲノム異常の原因とがん

ヒトのDNAは約30億塩基対あるといわれており、ときに複製時にエラーが生じてしまいます。エラーが生じた場合には、エラーの種類に合わせてDNA修復メカニズムが働きますが、それでもエラーが残ってしまう場合があります。細胞の生存にとって強い影響を与えてしまうようなエラーが生じてしまい修復できない場合には、細胞の死を誘導するメカニズムが起動します。一方、細胞の死を誘導するメカニズムをまぬがれ、そのまま細胞が生存してしまうと、ゲノム異常になります。また、エラーが細胞に与える影響が大きくない場合にも細胞は生存し、ゲノム異常として残ります。がんのゲノム異常の多くは、このDNAの複製エラーが原因ではないかと考えられています。さらに、たばこの煙に含まれる発がん物質や紫外線、X線照射などの環境因子も、ゲノム異常を引き起こす確率を上げることが知られています。

（吉原弘祐・田嶋 敦）

用語解説

●人体の細胞数：以前は人体の細胞数は約60兆個といわれていましたが、2013年に発表された論文で、人体の細胞数は約37兆個であると試算されました。

Q4 ゲノムの異常は、子どもに遺伝するのですか?

A 遺伝する異常もあれば遺伝しない異常もあります。

ゲノムの異常とは

私たちのゲノムには人それぞれ違いがあります。その違いは、子、あるいはそれ以降の世代に受け継がれていきます。塩基１個の違いのような小さな違いもあれば、もっている遺伝子の数の違いのような大きな違いもあります。このゲノムの違いは人それぞれの個性を生み出しますが、働きが弱いタンパク質ができてしまうなどの異常の原因となることがあります。この原因となるゲノムの異常にも、さまざまな種類があります。たった１塩基の違いでタンパク質の働きが悪くなる場合もありますし、染色体の数が違うという大きなゲノムの異常もあります。また、親から引き継がれず、突然変異によって生じる異常もあります。

ゲノムの異常はどのように遺伝するのか

遺伝情報の一つである遺伝子の異常は、働きが弱いタンパク質などの人体に不都合な物質を作ることがあります。私たちの染色体は2本で一対になっていて、１本はお父さんから、もう１本はお母さんから引き継がれたものです。異常のある染色体を１本もった親から染色体を引き継ぐとき、異常のあるほうの染色体を子どもが引き継ぐ場合もあれば、もう一方の正常な染色体を引き継ぐ場合もあります。しかし、異常のある染色体を引き継いだ場合でも、タンパク質などの物質の働きには影響しない場合もあります。それは、片方の染色体にある遺伝子の異常だけで働きが悪くなる場合もあれば、両方の染色体の遺伝子に異常がある場合に働きが悪くなる場合もあるからです。

（細道一善）

用語解説

●タンパク質の働き：タンパク質は細胞の約15%を占め、筋肉、臓器、肌、髪、爪、ホルモン、酵素、免疫物質などを作る重要な役割をもっています。

Q5 遺伝子多型とはなんですか?

A 遺伝子の個性を決める塩基の違いです。

遺伝子にはさまざまな違いがある

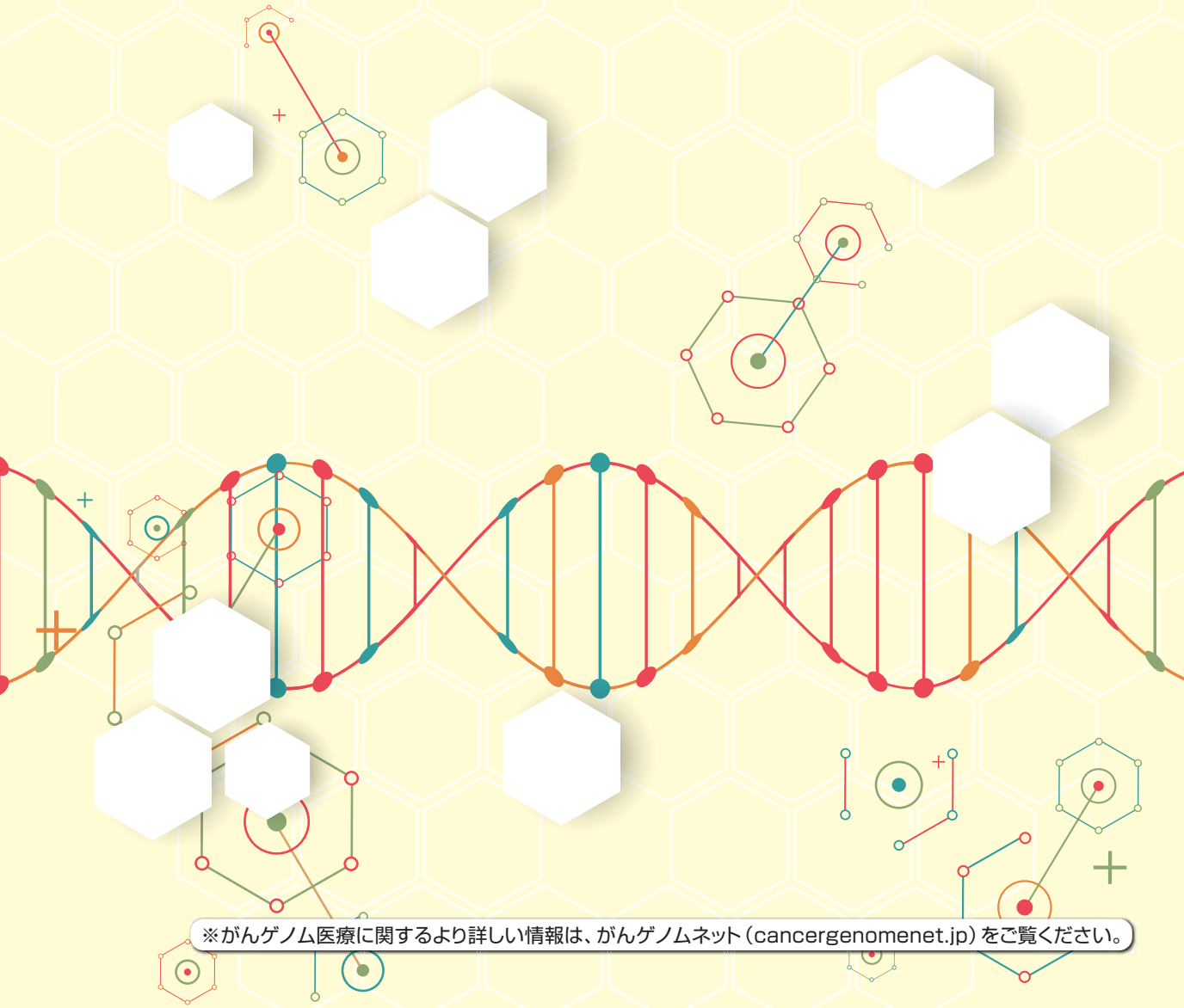
私たちのゲノムはとても個性豊かです。ヒトは一人ひとり顔形も違いますし、体質もそれぞれ違います。ヒトの個性を生み出しているのが、ゲノムの違いです。遺伝子の違いによって、体の中で作られるタンパク質などの物質の働きが違ってきますので、形や体質が変わってきます。その違いを生み出す遺伝子の違いを、「遺伝子多型」といいます。

人種の違いは遺伝子多型によって生み出された

日本に住む私たちは近くのアジア地域に住む人と骨格、皮膚の色、毛髪の色や質などの特徴が似ています。一方で、世界には肌の色が薄く白に近い人種の人もいれば、濃色で黒に近い人種の人もいて外見の特徴はさまざまです。この外見の特徴は遺伝子多型によって生み出されたもので、その形を決める遺伝子多型の頻度には人種によって違いがあります。そして、この遺伝子多型の頻度の違いは、人類が世界に広まっていった歴史が反映されたものです。また、外見に現れない体質、例えばお酒を飲めるかどうかなど、を決める遺伝子多型の頻度も地域による違いがあります。

（細道一善）

第２章
ゲノムとがん



※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q6 ゲノムの異常によってがんになりますか?

A ゲノムの異常が発生したら、必ずがんになるとは限りません。通常、いくつかの異常が累積して、正常細胞から、次第に悪性度が高い状態(がん細胞)になることがわかっています。

ゲノムとはその生物がもつ「遺伝情報全体」のこと

ゲノムとは大きく2つの意味があります。1つは古典的な遺伝学における意味で、生殖細胞に含まれる全染色体(もしくはその遺伝情報)とされています。もう1つは「全染色体を構成するDNAの全塩基配列」のことを指すようになりました。いずれにせよ、全部の遺伝情報(塩基配列情報)を指します。

ゲノムの正常と異常

まず、ゲノムの「正常」とはなんでしょうか。ヒトにおいて、一卵性双生児以外はゲノム情報がまったく同じヒトはいないとされています。ヒトゲノムで正常とされているのは、ヒト集団の中で多数派の塩基配列を「正常」としているにすぎません。少数派に属する変化でも、病気をもたらさないような変化は多数あります。また以前は遺伝子の変化、つまり大多数のものと異なるものを「変異」としていました。ところが、正常を明確に定義できないため、最近では「変異」ではなく「バリアント」と呼ぶことになりました。

Q6に対しては、「そもそもゲノムにはさまざまな変化が起きている。また異常とは“ゲノムにいろんな変化が起きている状態”と解釈するなら、その程度が多いほど、病気と関係するので、がんのリスクが高くなる可能性があります」と答えるのがより丁寧です。

つまり、すべてのゲノムが「正常」な生物(ヒトも含めて)は存在しないと考えたほうがよいです。また最近「がんゲノム医療」という言葉が使われてきましたが、遺伝子パネル検査の場合でも、すべての遺伝情報を検査対象としているわけではないので、「がん関連遺伝情報医療」とでも呼んだほうがよいかもしれません。

(中島 健)

用語解説

●バリアント(variant):遺伝子の変化を表すのに使われている用語で、多様体ともいいます。

Q7 がん細胞にはゲノムの異常がどのくらいありますか？

A がん細胞におけるゲノムの異常の数は、がんの種類ごとに異なり、個人差も大きいです。

がんの種類によってゲノム異常の数は異なる

2013年にNatureという雑誌に報告された有名な論文によりますと、がんの種類によって、異常の数が異なり、また解析方法によってさらに異なることがわかっています。皮膚がんであるメラノーマ（悪性黒色腫）は、全ゲノムで平均約30,000バリアント（変化のこと）あるのに対し、乳がんでは平均約3,000バリアントと少なくなっています。また同じ臓器のがんでも、個人によってかなりばらつきがあることもわかっています。

ゲノム異常の数よりもどの遺伝子に異常があるかが重要

むしろがんにおいては、ゲノムの異常の数よりも、どんな遺伝子に異常があるかが重要かもしれません。がん化に重要な遺伝子として、がん遺伝子と、がん抑制遺伝子があります（Q9参照）。がん遺伝子の数が多いほど、正常の細胞から逸脱して増殖する細胞、すなわちがん細胞になるといえます。最近このようながん化に重要な遺伝子をターゲットにした薬を探すため、がん細胞における遺伝子パネル検査が行われるようになってきています。ただし、がん化に関係ない遺伝子（パッセンジャー遺伝子、Q10参照）の異常でも、がん細胞に対する免疫反応の標的にはなりえますので、ゲノム異常の数で免疫治療の効果予測がある程度できるのではないかともいわれています。

これからのがん遺伝子検査と治療

さらに特定の遺伝子のバリアントをみる検査から、より多くの遺伝子情報（ゲノム）全体を調べる検査が可能となってきており、またその検査価格は低下してきています。将来、がん細胞の異常をくまなく調べそれに適合した薬を使用することができるようになるかもしれません。

（中島 健）

Q8 がんは遺伝しますか？

A がん細胞自体は遺伝しませんが、がんになりやすい形質（体質）は遺伝する場合があります。

がんは正常な細胞が変異してできる病気で感染しない

がんとは正常な細胞が、正常の制御から無秩序に増殖し、ついには宿主であるヒトの重要な臓器をむしばみ、死に至らせる病気です。その原因としては環境因子、遺伝因子、年齢などがありますが、それらが複合的に合わさってもたらされる病気です。

ウイルスや細菌によって引き起こされる感染症と異なり、「がん細胞」が人から人にうつることはありませんし、親から子へ遺伝することはありません。しかし、遺伝性腫瘍症候群のように「がんになりやすい体質」は遺伝する場合があります。

がんになりやすい体質は遺伝する

例えば、遺伝性大腸がんの一つであるリンチ症候群（Q29参照）は、通常、がん抑制遺伝子の一つである「ミスマッチ修復遺伝子」のどれかにおいて、生まれつき1対ある遺伝子のうち一つが機能低下していることが原因の常染色体優性遺伝の病気です。この場合、その体質は、親から子へ50%の確率で引き継がれます。

結果として、引き継がれた方は、そうでない一般の方と比較して、大腸がんや子宮体がんなど複数の臓器での発がんリスクが増大します。つまり「がんになりやすい体質」が遺伝するといえます。

このように、がんは「環境的素因」および「遺伝的素因」の相乗効果により引き起こされる結果ですので、たとえ「遺伝的素因」を引き継いだ場合でも100%必ずがんになるわけではないことを知っておく必要があります。

一卵性双生児の場合には2人はまったく同じゲノム情報をもっていることになります。ただし、2人の人生において、かかる病気はがんにおいても、まったく同じ時期に発症するわけではありません。それは食生活や喫煙の有無、飲酒の有無、運動習慣など生活習慣や、居住地域など「環境因子」が両者によって異なるからです。

（中島 健）

Q9 がん遺伝子とがん抑制遺伝子の違いはなんですか？

A 正常細胞をがん化させる働きをもつ遺伝子を「がん遺伝子」、反対にがんの発生を抑制する遺伝子を「がん抑制遺伝子」と呼びます。

がん遺伝子とはどんな働きをするのか

私たちは、食事や周りの環境など、いろいろなものの影響を受けながら日常生活を送っていますが、たばこなどの有害な刺激により正常な遺伝子に傷がついてしまうことがあります。細胞の増殖や分裂は遺伝子により管理され、正常状態では必要に応じて増殖を進める複数の遺伝子が存在します。これらの遺伝子に傷がつき制御不能になり、自動車でいうところのアクセルを踏みっぱなしの状態になってしまうことがあります。その結果、細胞は無制限に増殖し続け、がんの発症につながります。このように、正常細胞をがん化させる遺伝子を、「がん遺伝子」と呼びます。

がん抑制遺伝子の働き

反対にがんの発生を抑制し、ブレーキの役割をもつ遺伝子を「がん抑制遺伝子」と呼びます。具体的には、細胞増殖を抑えたり、遺伝子の傷を修復したり、異常な細胞に細胞死を誘導したりすることで、がんの発症を抑える働きをしています。ところが、「がん抑制遺伝子」に傷がつき、ブレーキの役割を果たせなくなることでがん化してしまうことがあります。

がん化の仕組み

現在では、アクセルである「がん遺伝子」とブレーキである「がん抑制遺伝子」に、長年にわたって、たくさんの傷がつくことでがんが発生すると考えられています。また一方では、生まれつき「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」に傷がついており、早期にがんを発症してしまう人もいます。今後、傷ついた「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」を標的にする治療法を開発することで、がんが治る可能性も出てきます。

（角南義孝・中村卓郎）

Q10 ドライバー遺伝子とはなんですか?

A がんの発生に、直接的に働く遺伝子が「ドライバー遺伝子」です。

ドライバー遺伝子とパッセンジャー遺伝子

がん遺伝子とがん抑制遺伝子に、長年にわたって傷がつくことでがんが発生することが知られています。遺伝子の傷のことを「変異」といいますが、変異のある遺伝子のなかで、がんの発生に中心的で直接的な役割を果たすものを「ドライバー遺伝子」と呼んでいます。がんの発生に対して直接的に働く、運転手の役割を果たす遺伝子という意味です。ドライバー遺伝子にはEGFR、RASなどがあります。

また、がんの発生過程では正常より遺伝子に変異が起こりやすい状態になっており、がんの発生とは関係のない遺伝子にも一定の割合で変異が起こります。このようながんの発生と関係の乏しい変異をもつ遺伝子を「パッセンジャー遺伝子」と呼びます。その名のとおりがんの発生に間接的にしかかかわらない乗客のような遺伝子という意味です。がんの原因を探るには、「ドライバー遺伝子」と「パッセンジャー遺伝子」をしっかり区別することが非常に重要です。

ドライバー遺伝子を抑える治療法

これまで、がん発生の原因である「ドライバー遺伝子」の働きを抑えたり、異常を修復したりすれば、がんを治せるのではないかと研究されてきました。そして、「ドライバー遺伝子」の働きだけを抑える「分子標的薬（Q14参照）」の開発が進み、肺がん、大腸がん、乳がん、白血病をはじめとするさまざまながんで非常に有用であることがわかりました。現在では、数多くの分子標的薬が日本国内の病院で、日常診療で使用されています。

また最近、同じ種類のがんでも「ドライバー遺伝子」が一人ひとりの患者さんごとに少しずつ違っていることがわかってきています。患者さんごとの「ドライバー遺伝子」を調べることで、その人に合った治療法（個別化治療）を選択できる可能性があり、日本国内でもそのような試みがされています。

（角南義孝・中村卓郎）

第３章
ゲノム異常とがん

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q11 生殖細胞系列変異に関係するがんにはどのようなものがありますか?

A 遺伝性乳がん卵巣がん症候群やリンチ症候群(大腸がんや子宮体がんなど)などさまざまなものがあり、遺伝に強く関係して発症しています。

生殖細胞系列遺伝子が変異して発症するがん

生殖細胞系列遺伝子が変異して発症するがんには、遺伝性乳がん卵巣がん症候群やリンチ症候群(大腸がんや子宮体がんなど)、家族性大腸腺腫症(大腸がん)、網膜芽細胞腫(目のがん)、リーフラウメニ症候群(骨軟部肉腫など)、フォン・ヒッペルリンドウ病(脳腫瘍など)、ウィルムス腫瘍(泌尿器がん)、遺伝性黒色腫(皮膚がん)、MEN1型・MEN2型(内分泌の腫瘍)などさまざまながんがあります。これらのがんは、家系への遺伝に強く関係して、がんが発症していると考えられています。

生殖細胞系列遺伝子とは

生殖細胞系列遺伝子とは、私たちが生まれつきもっている遺伝子のことで、ヒトの体のすべての細胞の中に認められます。

生殖細胞系列遺伝子は、子どもを作るために必要な生殖細胞(精子や卵子)の中にも存在するため、世代から世代へと受け継がれていきます。

がんが遺伝するとは

生殖細胞系列の遺伝子に変異があると、体中の細胞が異常をもつことになり、生まれたときから、がんを発症しやすい体質となります。こうしたがんを「遺伝性のがん」と呼びます。がんを起こしやすい遺伝子の異常は、親から子どもへ半分(50%)の確率で伝わるため、家系の中でがんを起こしやすくなります。

一般的に家族性のがんは、若くしてがんになった方がいる、家系内に何回もがんになった方がいる、特定のがんが多く発生しているなどの特徴があります。しかし、遺伝性のがんは、がん全体の5〜10%程度にすぎません。家族にがんの人がいることが必ずしも遺伝によるものとは限りませんので、必要以上に不安に思わなくて大丈夫です。

(小島勇貴・田村研治)

Q12 体細胞変異に関係するがんにはどのようなものがありますか?

A 肺がんや大腸がん、乳がんなどの多くのがんは、がんに関連する遺伝子の体細胞変異を認めます。

体細胞と体細胞変異とは

ヒトの体の中の細胞には、「生殖細胞」と「体細胞」の2種類があります。生殖細胞が卵子、精子といった遺伝情報を次世代へと伝える役割をもつ細胞であるのに対し、体細胞とは、脳や内臓、筋肉、骨、皮膚といった体を構成する細胞のことです。

体細胞のDNAは、紫外線やウイルスの感染などで傷がついて、DNAの文字が部分的に変わってしまうことがあります。これを「体細胞変異」と呼びます。

体細胞変異でがんができるしくみ

がん細胞は、正常な細胞の遺伝子に2～10個程度の傷がつくことにより発生するといわれています。これらの遺伝子の傷は、一度につくわけではなく、長い間に徐々についていくことが多いといわれています。年をとることや、たばこなどの生活・環境といった原因なども遺伝子に傷をつけて、遺伝子の傷が増えることによって、がんが発生すると考えられています。

体細胞変異によるがんは遺伝しない

体細胞変異は、生殖細胞系列変異とは違って、ヒトの体のすべての細胞にあるわけではありません。体の一部分の細胞に、がんになる原因の遺伝子変異が起こったとしても、遺伝することはありません。

例えばEGFR遺伝子に変異のある肺がんなど、一部のがんでは体細胞変異を検査することで、遺伝子異常に合わせて効果のある抗がん薬を選ぶことができます。

（小島勇貴・田村研治）

Q13 融合遺伝子に関係するがんにはどのようなものがありますか?

A 融合遺伝子に関係するがんには急性前骨髄性白血病や、慢性骨髄性白血病などの白血病、肺がんなどがあります。

融合遺伝子とは

融合遺伝子とは、何らかの原因によって、別々の遺伝子同士が融合することでできる特殊な遺伝子のことです。多くの場合は、遺伝子が融合しても細胞にとって無意味なことがほとんどですが、一部のがんでは、その融合遺伝子から作られるタンパク質が、そのがんを発症させる原因になることがわかっています(イラスト参照)。融合遺伝子は体細胞変異のため、遺伝することはありません。

融合遺伝子によるがん

融合遺伝子に関係するがんは、PML-RARA融合遺伝子による急性前骨髄性白血病や、BCR-ABL融合遺伝子による慢性骨髄性白血病、ALK、ROS1、RETといった融合遺伝子による肺がんがあります。ほかの白血病や小児に多くみられる肉腫などのがんにも融合遺伝子がみつかっています。これら白血病や肉腫では比較的多く発見されていますが、肺がんや大腸がんなどの一般的ながんではとてもまれです。

融合遺伝子によるがんの治療薬

一部の融合遺伝子に対しては抗がん薬が開発され、治療に使われています。例えば、ALK融合遺伝子による肺がんに対する抗がん薬には、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブなどがあります。

(小島勇貴・田村研治)

Q14 分子標的薬とはなんですか？

A がんの増殖・転移に関連する、体内の細胞内にある特定の「分子」を狙い撃ちし、その機能を制御することで、がん細胞を死滅させたり、増殖（進行）を抑えたりする目的で開発されたお薬です。

分子とは

私たちヒトの体を構成する細胞は、無数の「分子」と呼ばれるタンパク質から構成されています。分子は正常細胞やがん細胞の中や表面に存在し、それぞれの細胞を特徴づけています。これらの特定の分子が細胞の増殖や個体の成長に寄与していることが知られています。

分子標的薬のしくみと特徴

がん細胞はがんを進行させる特徴をもつため、体にとって悪さをする分子が過剰にあったり、一方では不足したりしていることがあります。これらの分子は、①新しい細胞作り、②新しい血管作り、③免疫からの逃避、④遺伝子を不安定にさせ、異常なタンパク質を作り出す、⑤新しい正常な細胞分裂を抑える（機能を邪魔する）、といった命令を出したり受けたりすることにより、がん細胞を増やしたり、増殖に有利な環境を作ったりしていきます。このような作用をもつ分子を直接狙い撃ちし、その作用を制御するようなお薬が「分子標的薬」です。その結果として、病気の進行を抑えたり、がんが小さくなることで症状を抑えたりすることができます。従来の抗がん薬と異なって、特定の「分子」をもつがん細胞にのみ働きかけるため、正常な細胞への損傷が少なく、脱毛、吐き気、下痢、免疫力低下による感染といった患者さんが感じられる副作用が少ないお薬が比較的多いと考えられています。一方で薬による肺炎などによる死亡例もあり、従来の抗がん薬と同様に専門医による治療が必要と考えられています。お薬の形態には飲み薬や点滴があります。

分子標的薬の分類と代表例

①**抗体薬**：主にがん細胞の表面にみられる受容体（分子）などに接着し、その細胞内へがんが増殖する命令が届かないように働きかけます。点滴が多いです。

代表例：乳がん細胞における「ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）」という分子に働きかけるトラスツズマブ（商品名：ハーセプチン®）。

②**小分子化合物**：主にがん細胞の中にみられるチロシンキナーゼという酵素（分子）などに働きかけ、がん細胞の増殖に必要な命令を遮断します。

代表例：肺がん細胞における「上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ」という分子に働きかけるゲフィチニブ（商品名：イレッサ®）。

（大熊ひとみ・田村研治）

Q15 がんの個別化医療とはなんですか?

A 患者さんのがん細胞の特徴をとらえ、一人ひとりの個性にかなった医療を行うことです。

がん細胞にも個性がある?

私たちが一人ひとり異なる遺伝子をもち合わせているように、体の中のがん細胞もそれぞれの特徴をもち合わせています。がん細胞の進行に関係する遺伝子によって、異常な働きをする分子が現れます。この異常な働きをする遺伝子や分子は一人ひとりで異なるため、病気の状態は千差万別であるといわれています。

がん細胞の個性に合わせた治療

従来の医療は、同じ病気には、その病気に応じた医療を行うことがほとんどでした。しかし、がん細胞の遺伝子や分子という特徴をとらえる技術が発達することで、同じ病気であっても一人ひとりの個性に沿った医療を行うほうが望ましいことがわかってきました。

新しい技術により、①治療の効果を予想する指標、②再発のしやすさを測る指標、③副作用の発現を予測する指標、④治療が効きづらくなっていることを予測する指標(薬剤耐性)、が簡単にわかるようになってきました。これらの指標を「バイオマーカー」と呼びます。

バイオマーカーにより個別化医療が進んできた

1回の検査で一気にたくさんのバイオマーカーを測定できる遺伝子解析キットを代表例として、バイオマーカーを測る技術の発展により、それに応じて特定のバイオマーカーを標的とした治療薬も次々と開発されています。患者さんのバイオマーカーと、それにかなった治療薬を受けることを「個別化医療」と呼びます。

個別化医療の代表例

①治療の効果を予想する指標:ヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)(乳がん・胃がん)

②再発のしやすさを測る指標:Oncotype(オンコタイプ)DX®(早期乳がん)

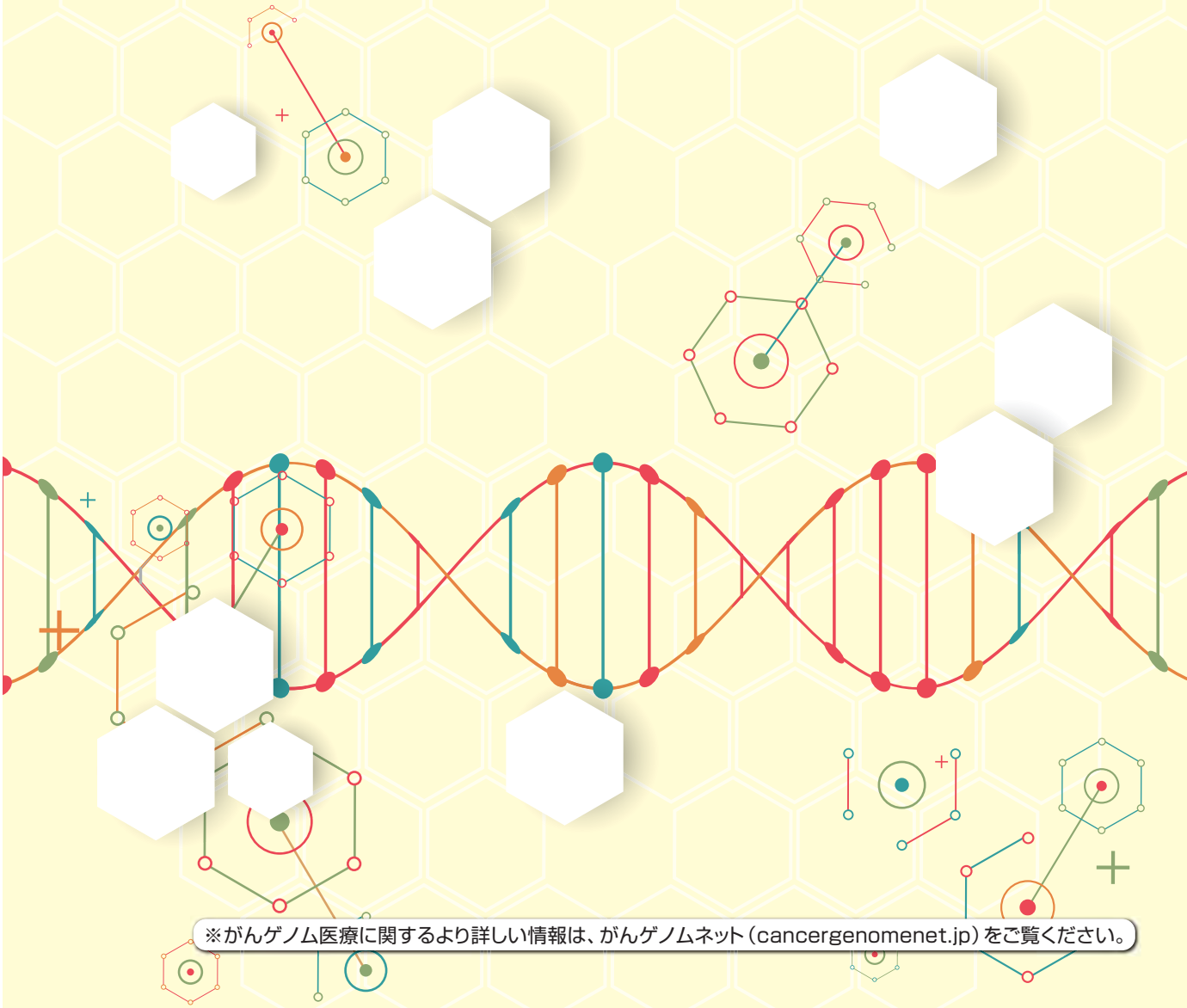
③副作用の発現を予測する指標:UGT1A1遺伝子多型(イリノテカン治療)

④治療が効きづらくなっていることを予測する指標:

上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子異常(抗EGFR抗体薬治療)

(大熊ひとみ・田村研治)

第４章
がんゲノム検査



※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q16 がんゲノム検査にはどのようなものがありますか?

A がんゲノム検査は、①がんの診断、②予後の予測、③治療効果の予測、のために行います。また、単一遺伝子検査、多遺伝子検査、網羅的遺伝子検査にも分けられます。

がんゲノム検査は目的別に3つに分けられる

①**がんの診断のため**:肺にがんが発見された場合には、その後の治療方針を決めるため、肺から発生したがん(肺が原発巣)なのか、ほかの臓器からの転移なのかを調べなくてはなりません。検査の結果、がんの遺伝子の異常が大腸がんの特徴を備えていれば、大腸がんが肺に転移したのではないかという「診断」のための情報が得られます。

②**予後の予測のため**:検査結果から、手術後に再発するリスクやがんの進行の速度(「予後」)を予測することができます。その後の抗がん薬や放射線などによる治療を追加したほうがよいかを決める参考になります。

③**治療効果の予測のため**:最近の抗がん薬の主流である「分子標的薬(Q14参照)」は、ゲノムの異常などによりがんの原因となる、特定の分子を攻撃する作用があります。「治療効果予測」を目的とした遺伝子検査では、分子標的薬の攻撃目標になる分子の遺伝子異常を「バイオマーカー」として調べることができ、患者さんごとに有効な薬を選択することができます。なお、治療薬を選ぶための検査は、「コンパニオン診断法」として実用化されているものもあります(Q18参照)。

1回の検査で調べる遺伝子の数による分け方

1回の検査で1つの遺伝子を調べるのが「単一遺伝子検査」です。複数の遺伝子を調べる「多遺伝子検査」には、遺伝子パネル検査(Q18参照)など次世代シーケンサー(Q17参照)という解析装置を用いた検査が含まれます。がんにおける多遺伝子検査は、これまでにがんとの関連が報告されている遺伝子を検査しますが、「網羅的遺伝子検査」では、その時点ではがんとの関連がわからない遺伝子の変異も対象にします(Q19参照)。

(折居 舞・土原一哉)

用語解説

- 多遺伝子検査:複数の遺伝子変異を調べる検査。マルチプレックス検査ともいいます。
- 網羅的遺伝子検査:ゲノム上のすべての遺伝子を対象にする検査。その時点ではがんとの関連がわからない遺伝子変異も対象。全ゲノムシーケンスや全エクソンシーケンスなど。

Q17 次世代シーケンサーとはなんですか？

A 次世代シーケンサー（NGS）は、1回の検査で大量のゲノム情報を読み取ることができ、より高速にDNA配列を決定することができる解析装置です。

ゲノム解析は大幅にコストダウンされた

ゲノム情報を解析する装置のことを「シーケンサー（塩基配列解析装置）」といいます。ヒトゲノムが完全に解読されたのは2003年のことですが、このときのヒトゲノム計画では、ヒト1人当たりの全ゲノムの解析に300億ドルという費用と10年以上の時間が費やされました。次世代シーケンサーとは、それまでのシーケンサーに比べ数千倍以上の効率で、高速にDNA配列を決定することができる新しい装置です。この次世代シーケンサーが開発・改良されたことにより、今では10万円以下の費用で、1日程度あれば、正常な細胞のすべてのゲノムを読み取ることができます。

次世代シーケンサーで遺伝子検査も進化

がんにかかわる多くの遺伝子を読み取る「遺伝子パネル検査」（Q18参照）にこうした高性能のシーケンサーを利用することで、患者さんの多数の遺伝子変異を一度に検査することができるようになりました。次世代シーケンサーは、がんゲノムの基礎的な研究を目的として、全ゲノムシーケンスを起点に発展しました。がんゲノム解析には正常細胞のゲノムの解析に比べ多くのデータ量を必要としますが、解析機器の高速化と低コスト化が進み、さらに実地臨床で使いやすい遺伝子パネル検査の試薬（検査薬）が登場したことで、遺伝子パネル検査は臨床検査として実用化できるレベルにまで到達しました。

（折居 舞・土原一哉）

Q18 これまでのがん遺伝子検査とがん遺伝子パネル検査の違いはなんですか?

A これまでの検査では、1つの治療薬の効果しか予測できませんでした。遺伝子パネル検査は、一度の結果から複数の治療薬の使用を判断できます。

これまでのがん遺伝子検査

現在保険診療で行われている遺伝子検査のほとんどは、特定の治療薬(分子標的薬)の効果を予測する「バイオマーカー(Q16参照)」遺伝子の変異をみつけるための「コンパニオン診断法」という検査です。コンパニオン診断法は検査結果をそのまま治療に結びつけることができるため、すべての保険医療機関で実施できます。ただし、別の治療薬の使用を判断するためには、再度それに対応した別の遺伝子を検査しなければならず、治療決定までに時間がかかったり、検査用のがん組織(検体)が足りなくなったりという欠点がありました。

遺伝子パネル検査とは

これに対して、遺伝子パネル検査は、次世代シーケンサー(Q17参照)という解析装置を使用することで、一度に複数の治療薬の使用を判断することができます。そのため、検査時間の短縮や、検体の追加採取が不要になることによる患者さんの負担軽減といったメリットがあります。

さらに、複数のコンパニオン診断法をまとめた遺伝子パネル検査だけでなく、保険診療では使用が認められていないが、診断・治療に役立つ遺伝子についても広く組み入れた遺伝子パネル検査「遺伝子プロファイル検査」も開発されました。これまで標準治療がなかった病気の、新しい治療法を探すのに役立つと考えられています。ただし多数の遺伝子の変異情報から治療方針を検討するため、遺伝子プロファイル検査を実施する際には、複数の専門家による慎重な検討が必要です。

(折居 舞・土原一哉)

Q19 がんゲノム検査にはどのようなサンプルが必要ですか?

A 生検または手術で取られたがん細胞のサンプルが必要です。生殖細胞系列変異を区別する検査の場合には、がん細胞とともに血液（白血球）のサンプルも必要です。

細胞の変異には2つのタイプがある

治療薬（分子標的薬）は、遺伝子変異をもつ細胞を攻撃するため、がん細胞がその遺伝子変異をもっていなければ薬の効果が発揮されません。そのため、がんゲノム検査によって、がん細胞のサンプルから遺伝子変異をみつける必要があります。

ヒトが生まれてから発生し、がん細胞でのみ生じている変異を「体細胞変異」といい、親から受け継ぎ、生まれつきすべての細胞がもっている変異を「生殖細胞系列変異」といいます。生殖細胞系列変異は、子や孫へと遺伝する変異です（第3章参照）。

遺伝しない変異をみつける方法とサンプル

がんゲノム検査によりがん細胞でみつかった多くの遺伝子変異の中から、白血球など正常な細胞でみられる遺伝子変異（生殖細胞系列変異：遺伝する変異）を除きます。そうすることで、体細胞変異（遺伝しない変異）をみつけることができます。生殖細胞系列変異はすべての細胞に共通するため、検査では患者さんへの負担が少ない血液（白血球）が主に用いられています。

もし発がんのリスクがみつかったら

生殖細胞系列変異の中には、遺伝性腫瘍の原因が含まれることがあります。これらの情報は患者さん自身の再発のリスクや、家族の発がんリスクに関係します。国が定めたがんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院では、遺伝性疾患の専門家によるカウンセリングが受けられる体制が整えられています。

（折居 舞・土原一哉）

用語解説

●生検：がん細胞など病気による生体の変化と思われる細胞の一部を取り、顕微鏡などで調べる検査。バイオプシーともいいます。

Q20 血液で行えるがんのゲノム診断とはどのようなものですか?

A がん細胞から細胞死などによって血中に放出されたDNAから、体細胞遺伝子変異を調べることができます。

なぜ血液で診断する必要があるのか

従来のがんゲノム検査では、がん細胞から組織を取って検査を行います(Q19参照)。しかし、がん組織を取るためには手術や生検が必要であり、サンプル採取における患者さんの負担が大きく、また繰り返しの検査が難しいという問題があります。さらに、内視鏡やCT検査による生検では取りにくい部位に腫瘍がある場合、サンプルを用意することはできませんでした。

そのため、がん細胞が細胞死することで血中に放出されたがん細胞のDNAを調べ、体細胞遺伝子変異を調べる方法が研究・開発されました。これを「リキッドバイオプシー」と呼んでいます。

血液で診断することのさまざまな利点

「リキッドバイオプシー」による検査が実用化されると、サンプルの採取が容易になります。そのため、抗がん薬や放射線治療などを行った後に、治療によってがんの遺伝子変異が変化した結果も調べることができ、より適切な治療選択に役立つと期待されています。

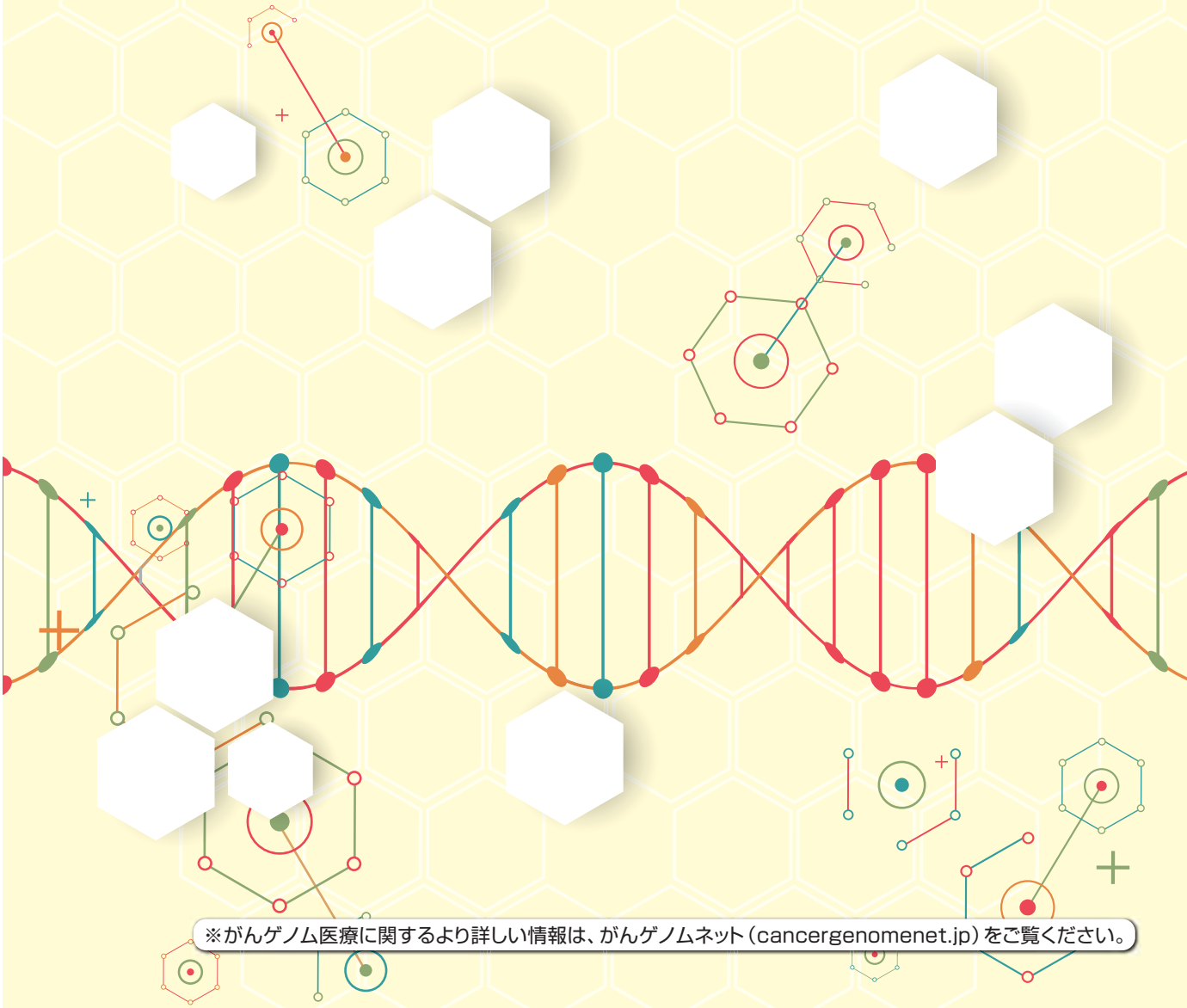
またさらに、がん細胞由来のDNA遺伝子変異だけでなく、がん細胞から血液中に放出されるマイクロRNA(miRNA)を検査することで、がんの早期の発見、診断に役立てる研究も進められています。

(折居 舞・土原一哉)

用語解説

- リキッドバイオプシー:これまで行われてきた生検に代わって、血液などの体液のサンプルを使い診断や治療効果の予測を行う技術。
- マイクロRNA(miRNA):20個ほどの少数の塩基からなるRNA。がん細胞が分泌するエクソソームという粒子に含まれ、がんの増殖や転移にかかわっています。

第５章
ファーマコゲノミクスと バイオマーカー



※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q21 ファーマコゲノミクスとはなんですか?

A ファーマコゲノミクスは「ゲノム薬理学」と訳し、個人の「薬に対する反応」と「遺伝情報の特性」との関係性を研究する学問のことです。

ファーマコゲノミクスとは

ファーマコゲノミクスはpharmacogenomicsの日本語読みで、訳すと「ゲノム薬理学」となります。もともとは薬を意味するファーマ(pharma)と遺伝子を意味するゲノム(genome)を合わせた造語で、「薬に対する反応」と関連する「遺伝情報(DNAおよびRNA)の特性」を研究する学問を意味します。

薬に対する反応=薬物応答

われわれの体は、体内に入ってきた薬物に対してさまざまな反応を起こします。この一連の反応のことを「薬物応答」といいます。薬物応答は、吸収や代謝、効果や副作用、排泄など複数の過程があります。また、薬物応答には個人差があり、その個人差は薬物応答にかかわる遺伝情報(具体的にはDNAおよびRNAのタイプや変異)により規定されている場合があります。ということは、ある遺伝子のタイプや変異を調べることで、薬物応答を予想できる可能性があるのです。

ファーマコゲノミクスによる成果

ファーマコゲノミクス研究の成果として、「薬物応答に関連する遺伝子のタイプを調べることで、抗がん薬の副作用を予測し、薬の投与量を調節する」ということが、実際のがん診療現場で行われています。また、腫瘍で生じる遺伝子異常を調べることで、抗がん薬の効果を予測できるがんもあります。

ファーマコジェネティクスとは

ファーマコゲノミクスと似た言葉に、ファーマコジェネティクス(pharmacogenetics)があります。ファーマコジェネティクスはファーマコゲノミクスの一部で「薬理遺伝学」と訳し、ファーマコゲノミクスのうち、薬物応答と関連するDNA配列の定義に関する研究が主体となっています。

(佐々木治一郎)

Q22 がんの再発のしやすさを予測するがんゲノム検査がありますか？

A すべてのがんに共通の、再発のしやすさを予測するがんゲノム検査はまだありません。しかし、がんゲノム検査でわかった遺伝情報で予測できるがんもあります。

がんの再発は予測できるのか

手術後や治療後の再発を、がんの遺伝子変異などのゲノム情報で予測する試みは、以前から盛んに行われてきました。現時点で、すべてのがんに共通するような再発予測ゲノム情報は存在しません。しかし、がんのもつ特定の遺伝子異常が再発にかかわる可能性はあり、実際に臨床応用されているものもあります。また、「遺伝性腫瘍症候群」の原因遺伝子変異を「生殖細胞系列変異（Q11参照）」としてもつ場合は、もたない場合に比べて再発するリスクが高くなることが知られています。

がんの再発のしやすさと予後因子

がんの再発のしやすさは、がんの種類や進行具合、治療の程度などさまざまな要因により変化します。同一進行度、同一がんに対して十分で確実な治療が行われても、ある一定の頻度でがんが再発することがあります。この場合のがんの再発のしやすさとは、がんの質（たち）の悪さを意味しています。このような観点から、がんの再発のしやすさを測る一つの尺度として「予後因子」というものが探索されてきました。予後因子には性別や年齢、喫煙率などの患者背景や、病理組織型などがありますが、がんによっては、がん細胞のもつ特定の遺伝子異常も、予後因子になることが報告されています。

がんの再発のしやすさの予測と治療の最適化

「予後因子」として遺伝子異常が規定されているようながんでは、予後良好と判定されればしなくてもよい治療を省略できる可能性があります。予後不良と判定されれば、より強力な治療やその遺伝子異常に合致した最適な治療を追加で行うことが検討される場合があります。

（佐々木治一郎）

用語解説

●遺伝性腫瘍症候群：がんの原因となる遺伝子の変異が、親から子へと伝わり、遺伝的にがんにかかりやすくなる疾患群。

Q23 抗がん薬の「効く」「効かない」を見分けるがんゲノム検査がありますか?

A 抗がん薬の一つである分子標的薬が効く、遺伝子の変化を見分けられるがんゲノム検査があります。

分子標的薬の効果を予測するゲノム検査

分子標的薬は「特定の分子」に対して効果を発揮する薬です(Q14参照)。特定の分子は遺伝子の変化にともなって現れます。そのため、分子標的薬の対象となる遺伝子の変化を検出する目的で、ゲノム検査を実施します。

遺伝子の変化には生殖細胞系列変異と体細胞変異がありますが(Q11～13参照)、現時点で前者は「血液」、後者は「がんの組織」から調べることができます。血液中の白血球に含まれるDNAは生殖細胞のDNAを反映しますが(Q32参照)、がん細胞のDNAとは異なります。しかし、最近では血液からも体細胞変異を検出する技術も確立されつつあります(Q20参照)。

従来の抗がん薬の効果を予測するゲノム検査は?

現状では、従来の抗がん薬(殺細胞性抗がん薬)の効果を予測するゲノム検査はありません。一方で、殺細胞性抗がん薬においても、効果にかかわる分子が複数報告されています。多くのがんで用いられている抗がん薬のシスプラチンや5-FUでは、それぞれERCC1とチミジル酸合成酵素(TS)という酵素の発現が低い患者さんで効果があることが示唆されています。しかし、使用できる抗がん薬の種類は多くないため、これらの薬剤は基本的には標準治療として対象の患者さんすべてに投与されています。

免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測するゲノム検査に関しては、Q25を参照してください。

(谷本 梓)

Q24 抗がん薬の副作用の程度を予測するがんゲノム検査がありますか?

A 副作用が強く起こる可能性があるゲノムの多型を測定する検査があります。

薬の代謝と副作用

薬によっては、同じ量を投与されても、患者さんによって効果や副作用が異なることが明らかになっています。特に副作用に関しては「薬の代謝」が関係します。この「薬を代謝する能力」には大きな個人差があります。

薬は主に肝臓で不活性化された後、最終的に尿中または便中に排泄されます。

この肝臓での薬の代謝は「第I相反応」と「第II相反応」という2つのステップがあり、前者は酸化、還元、加水分解反応など、後者は抱合反応が行われます。

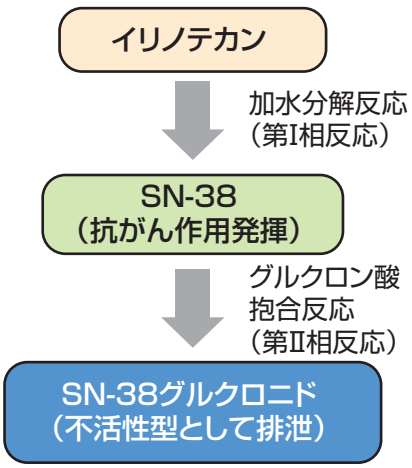
そして、肺がん、大腸がん、胃がん、子宮頸がん、卵巣がんなどに用いられている抗がん薬であるイリノテカンは「代謝する能力」によって副作用が大きく異なります。

イリノテカンによる副作用の出現を予測できる遺伝子

イリノテカンはSN-38（活性代謝物）に代謝された後に、グルクロン酸抱合を受けて不活性化されます。

この抱合反応を主に触媒するのはグルクロン酸転移酵素（UGT）であり、UGTの一つであるUGT1A1の遺伝子には、約110種類以上の多型（Q5参照）が知られています。UGT1A1遺伝子の多型の中の数種類の遺伝子では、イリノテカンの代謝が著明に低下することで骨髄抑制や下痢など重篤な副作用の発生頻度が高いことが明らかになっています。

現在、UGT1A1遺伝子多型の判定は保険適用となっており、血液検体から取り出したDNAを用いて調べることができます。　（谷本 梓）



用語解説

- ●不活性化：薬の作用がなくなること。
- ●加水分解反応：化合物が水と反応することにより起こる分解反応。
- ●抱合反応：薬物に水がくっつくこと（水に溶けやすくなる）。

Q25 がんの種類にかかわらず、抗がん薬の効果を予測するがんゲノム検査がありますか?

A 抗がん薬の一つである免疫チェックポイント阻害薬では、がんの種類を問わずに効果が期待できるゲノムの特徴を調べる検査があります。

MSI-Highのがん(MSIが高いがん)と免疫チェックポイント阻害薬

DNAのところどころには、マイクロサテライト(塩基配列の繰り返しが短いもの)がみられ、DNA複製時に誤り(エラー)が生じやすいことが知られています。DNA複製時のエラーは、ミスマッチ修復(MMR)タンパク質などによって修復されますが、MMR機能が欠損しているとマイクロサテライトが異常な反復回数を示すことがあります。これをマイクロサテライト不安定性(MSI)といいます(Q29参照)。

正常な細胞でMMR機能が欠損した結果、DNA複製時のエラーが蓄積されてがん化する場合があります。これを「MSI-Highのがん(MSIが高いがん)」と呼びます。MSI-Highのがんは MSI-High以外のがんと比べて、遺伝子変異による異物が多いため免疫細胞(T細胞)の攻撃を受けやすく、そのため、T細胞を再活性化させる免疫チェックポイント阻害薬によって、MSI-Highのがんは高い治療効果が期待できます。

MSI-Highのがんは臓器非特異的

MSI-Highのがんは多岐にわたるがんで報告されており、臓器非特異的です。がんの組織から抽出したDNAのマイクロサテライトの反復部位を解析することでMSI-Highを確認することが可能であり、標準治療が終了して免疫チェックポイント阻害薬の適応にならなかった固形がんの患者さんにとって治療の選択肢が広がりました。

分子標的薬と臓器非特異的な治療

一方で、分子標的薬においても臓器非特異的な遺伝子変異が治療の対象になり得ることが明らかになってきました。例えば、NTRK融合遺伝子は肺、大腸、乳腺など多くの固形がんで認められ、分子標的薬(TRK阻害薬)が高い効果を示すことが報告されています。わが国では2019年6月に、NTRK融合遺伝子を調べる検査とTRK阻害薬が保険承認されました。

(谷本 梓)

用語解説

- 臓器非特異的:特定の臓器だけでなく多種類の臓器が対象になること。
- 固形がん:骨髄やリンパ節などの造血器以外から発生するがんのこと。造血器から発生するがんは「血液がん」。

第６章
各種がんにおけるがんゲノム医療

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q26 肺がんにおけるEGFR変異とはなんですか?

A EGFR変異は、がん細胞増殖のスイッチのような役割をもちます。このような肺がんには、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の高い効果が期待されます。

EGFRとはなにか?

EGFR(上皮成長因子受容体)は、肺がんのがん細胞の表面にたくさんみられ、細胞膜を貫いて存在しているタンパク質です。EGFRは外部から刺激を受けると、がん細胞が増殖するために必要な情報をがん細胞内部へ伝えるという、増殖のスイッチとしての役割をもっています。

EGFR変異とは?

EGFRのうち細胞内のタンパク質を構成している遺伝子の一部、チロシンキナーゼという部分に変異があることを「EGFR変異」といいます。EGFR遺伝子に変異があると、がん細胞を増殖させるスイッチが常時オンのような状態になり、がん細胞はどんどん増殖してしまいます。EGFR変異は、欧米人よりもアジア系の人種、男性よりも女性、たばこを吸う人よりも吸わない人に多い傾向があります。

EGFR変異の種類と治療

EGFR変異にはいくつかのタイプがあります。特に多くみられるものは、EGFR変異の中のエクソン19という部位の一部に欠損がある「エクソン19欠失」、それからエクソン21という部位の塩基の並びに入れ替えがある「L858R点変異」というタイプです。

EGFR変異のある肺がんには、分子標的薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、オシメルチニブなど)の高い効果が期待されます。とはいえ、すべてのEGFR変異に分子標的薬の効果が期待できるわけではありませんので注意が必要です。

(武田真幸)

Q27 肺がんにおけるALK融合遺伝子とはなんですか?

A ALK融合遺伝子とは、ALK遺伝子とほかの遺伝子が、何らかの原因によって融合してできる遺伝子です。

ALK融合遺伝子ができるとどうなるか

融合遺伝子についてはQ13を参照してください。ALK融合遺伝子ができると、この遺伝子からできるALK融合タンパク質の作用で、肺のがん細胞を増殖させるスイッチが常時オンの状態になります。そのせいで、がん細胞はどんどん増殖してしまいます。ALK融合遺伝子は肺がん（非小細胞肺がん）の患者さんの3～5%に、その中でも腺がんによくみられます。

ALK融合遺伝子による肺がんの治療

ALK融合遺伝子による肺がんには、「ALK阻害薬」の高い効果が期待されています。

現在、日本で使用できるALK阻害薬には、第１世代のクリゾチニブ、第2世代のアレクチニブ、セリチニブ、第３世代のロルラチニブがあります。そのほかにも、ブリガチニブなどの複数の薬剤が開発中です。

●日本で使用できるALK阻害薬

第1世代	クリゾチニブ
第2世代	アレクチニブ、セリチニブ
第3世代	ロルラチニブ

（武田真幸）

用語解説

●非小細胞肺がん：肺がんは、がんの組織の状態によって、非小細胞肺がんと、小細胞肺がんの2つに分けられています。さらに、非小細胞肺がんは、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんの3つに分けられます。この中で最も多く、しかも症状が現れにくいのが、腺がんです。

Q28 大腸がんにおけるRAS変異、BRAF変異とはなんですか?

A 大腸がんの増殖に関連する遺伝子の変異で、予後を予測したり抗がん薬を選んだりする際に重要となります。

RAS変異を認める大腸がん

RAS変異は大腸がんの約50%に認められます。抗がん薬の中でも抗EGFR抗体薬という分子標的薬は、RAS変異を認める大腸がんには効果がないことがわかっています。がん細胞が増える仕組みの一つに、タンパク質の一種である上皮成長因子(EGF)に関連するものがあります。このタンパク質は細胞の表面にある上皮成長因子受容体(EGFR)に結合し、細胞の増殖や成長を促します。抗EGFR抗体薬はこの受容体に結合して、EGFタンパク質の働きをブロックします。しかしRAS遺伝子に変異があると、ブロックしても細胞が増殖し続けてしまいます。そのため、抗がん薬治療を行う前に必ず、がん組織にRAS変異がないかどうかの検査を行います。もしRAS遺伝子に変異を認めた場合は、抗EGFR抗体薬を使用しない抗がん薬治療を行うことになります。

BRAF変異を認める大腸がん

BRAF遺伝子変異は大腸がんの5〜10%に認められます。この遺伝子変異をもつ大腸がん患者さんは極めて予後が悪いことがわかっています。さらに、BRAF変異大腸がんでは一般的にRAS遺伝子に変異を認めませんが、抗EGFR抗体薬が効きにくく、抗がん薬治療を行う場合には強力な治療が必要といわれています。そこで、BRAF変異を標的とした薬剤開発が行われ、BRAF阻害薬を使用した抗がん薬治療が有効であることが示されています。抗がん薬治療を行う前にBRAF遺伝子検査を行い、予後の評価を行って治療戦略を立てることが推奨されています。

また、大腸がんの約5%は大腸がんをはじめとするさまざまな悪性腫瘍を発症する遺伝性のリンチ症候群(Q29参照)と診断されます。BRAF遺伝子に変異を認める場合にはリンチ症候群はほぼ否定されますので、BRAF遺伝子検査はリンチ症候群の診断の際にも使用されます。

(砂川 優)

用語解説

●上皮成長因子:上皮(皮膚や粘膜など)の細胞の増殖を促進する作用をもつタンパク質。

●受容体:細胞や細胞膜の表面にあり、ホルモンや化学物質と結合することで、細胞内に反応を起こすタンパク質。

Q29 MSI検査とはなんですか？

A 細胞内のマイクロサテライト不安定性を確認する検査で、リンチ症候群の診断および免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために行われます。

MSI検査とは

細胞内のマイクロサテライト不安定性（MSI）があるかどうかを確認する検査です。ヒトの体の細胞は常に分裂を繰り返していますが、そのときに遺伝子・DNAの配列に間違い（ミスマッチ）が起きることがあり、それはがんの成り立ちと大きくかかわっています。このミスマッチの修復（MMR）を行っているのがMMRタンパク質です。このタンパク質が何らかの原因で働けなくなるとDNA配列内のマイクロサテライトと呼ばれる領域にミスマッチが蓄積して不安定な状態となります。この状態をMSIと呼び、DNA修復が正確に行われていないことを反映しています（Q25参照）。一方、MMRタンパク質の働きが正常であれば、ミスマッチは修復され、マイクロサテライト領域は安定化します。MSI検査とは、がん部分と正常部分のマイクロサテライト領域を比較することで、修復機構の機能低下があるかどうかを確認するための検査です。

MSI検査の有効性

修復機構の機能低下があると、さまざまな遺伝子の異常が積み重なり、細胞はがん化することがあります。例えば、リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸がん、HNPCC：Q28参照）は、ミスマッチ修復遺伝子であるMLH1、MSH2、MSH6、PMS2の生殖細胞系列変異が原因で発病することが知られています。このリンチ症候群の診断にはMSI検査が用いられます。リンチ症候群の90%以上でMSI検査陽性となり、遺伝性のない散発性大腸がんでも2～3%で陽性となります。また、MSI検査は最近、リンチ症候群の診断以外でも重要となっています。MSIを認めるがんには、免疫チェックポイント阻害薬（Q57参照）が効果を発揮することが報告されています。さまざまながん種でMSI検査陽性となる患者さんがいることが報告され、MSI検査ならびにMSI検査陽性固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬が保険適用となりました。MSI検査陽性の患者さんすべてに遺伝性疾患があるわけではありませんが、MSI検査の前に遺伝性腫瘍の可能性について十分な説明を受けることが必要で、検査結果が陽性の場合にはリンチ症候群についての遺伝カウンセリングと原因遺伝子の遺伝子検査が受けられることを知っておいてください。

（砂川 優）

Q30 遺伝子変異量（TMB）やPD-L1発現量検査とはなんですか？

A がん細胞の遺伝子変異の数と抗PD-1抗体薬/抗PD-L1抗体薬の効果を予測するための検査です。

遺伝子変異量とがんの治療

遺伝子変異量（TMB）とは、がん細胞がもっている遺伝子変異の数のことで、たくさん遺伝子変異がある場合は、TMBが高いと表現します。がんの種類により、TMBが高いもの（悪性黒色腫、非小細胞肺がんなど）から低いものまでさまざまです。また、同じがん種でも、遺伝子変異量には違いがあり、高いものや低いものがあります。

TMBが高いがん細胞ほど、免疫細胞を再活性化する免疫チェックポイント阻害薬（Q57参照）の効果が高くなるといわれています。実際に、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬は、TMBが高い悪性黒色腫や非小細胞肺がんで効果が高いことが報告されています。これはすべてのがん種で確認されていることではなく、消化器がん（胃がん、大腸がん）では、現時点でTMBと免疫チェックポイント阻害薬の効果が相関するかどうかはわかっていません。

PD-L1発現量検査とがんの治療

PD-L1は、リンパ球の表面にあるPD-1という膜タンパク質に結合する物質で、主に腫瘍細胞の表面にあります。このPD-1にPD-L1が結合すると、リンパ球ががん細胞を攻撃できなくなります。免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬は、この結合部を遮断する作用があり、リンパ球に腫瘍を攻撃させることができます。PD-L1発現量検査で腫瘍のPD-L1発現の程度を測定することで、免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測できる可能性があります。実際、非小細胞肺がんでは腫瘍のPD-L1発現量検査を行い、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断しています。一方、胃がんではPD-L1発現量の程度にかかわらず免疫チェックポイント阻害薬の効果が認められるため、PD-L1発現量検査を行う必要はありません。このように、がん種により検査を行うべきものと不要なものがあります。

（砂川 優）

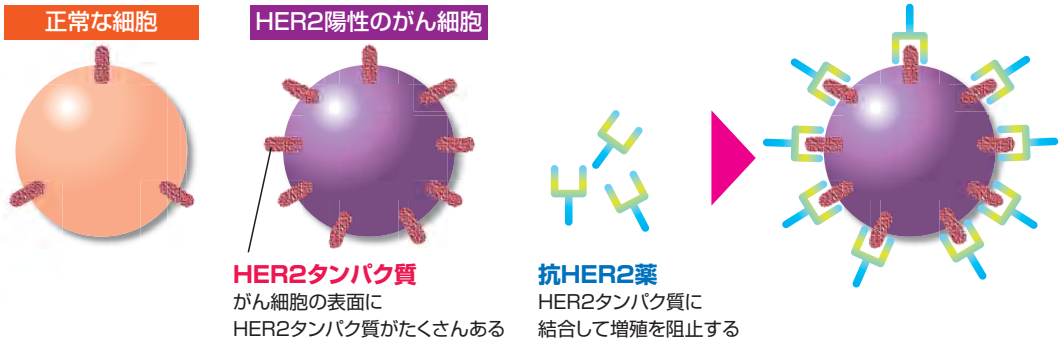
Q31 乳がんや胃がんにおけるHER2検査とはなんですか？

A 抗HER2薬を投与できる対象かどうかの判断のため、がん細胞の表面にHER2タンパク質がどれくらい発現しているかを調べる検査です。

HER2とはなにか

HER2とは、がん細胞の増殖にかかわるタンパク質の名前です。HER2が強く発現しているがんは、そうでないがんと比べると進行が速くなり、通常の抗がん薬が効きにくいことが知られています。そのため、HER2をもつがん細胞だけを攻撃する薬剤（抗HER2薬）が開発されました。抗HER2薬は、HER2タンパク質が過剰発現（量が多い）している乳がんや胃がんに、特によく効くことがわかっています。

●抗HER2薬の効き方



HER2検査とは

免疫染色またはFISHという方法で評価され、抗HER2薬の対象になるかどうかを判定します。まず免疫染色を行い、「0」「1+」「2+」「3+」の4段階に分けて評価し、3+のがん（がん細胞の表面の30%以上が強く染まっている）が抗HER2薬投与の対象になります。2+の場合はFISH法で再検査し、抗HER2薬投与の対象になるかどうかを判定します。

1+と0の場合は、抗HER2薬の投与対象外になります。

（松本光史）

用語解説

●HER2（ハーツー）：Human Epidermal growth factor Receptor 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型）。HER2が過剰に発現・活性化すると細胞はがん化してしまうといわれています。

●抗HER2薬：HER2を標的にした薬剤で、トラスツズマブやT-DM1などがあります。

●免疫染色：抗体を用いてサンプル中の知りたいタンパク質の有無やおおよその量を評価する方法。

●FISH法：蛍光物質を用いて遺伝子を可視化し顕微鏡で調べる方法。

Q32 乳がんや卵巣がんにおけるBRCA遺伝子変異検査とはなんですか?

A PARP阻害薬の投与対象になり得るかどうかの判断のため、BRCA遺伝子が生まれつき変化しているかどうかを確認する検査です。

遺伝子を修復する2つの仕組み

ヒトの細胞には日々さまざまな遺伝子損傷が生じます。遺伝子損傷を修復する仕組みは、大きく2つに分かれます。PARPという酵素はその代表的な仕組みの1つで、PARP阻害薬はその酵素の働きを妨げます。もう1つ、PARPとは別系統の遺伝子修復の仕組みをつかさどる代表的な遺伝子がBRCA遺伝子です。

なぜPARP阻害薬が効くのか

正常な細胞にはBRCA遺伝子があるため、PARPを阻害されても生き残ります。しかし、がん細胞はBRCA機能が低下しているため、PARPを阻害されると遺伝子の修復ができなくなり破壊されてしまいます。そのため、がん細胞にはPARP阻害薬が単独で効く可能性があるのです。一方で「生まれつきBRCA機能が低下している人」は乳がんや卵巣がんなどにかかるリスクがほかの人よりも高くなることが知られており、「遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)」といわれます。したがって、BRCA遺伝子変異検査により、乳がん・卵巣がん・前立腺がんなどの患者さんにPARP阻害薬が効く可能性があるかどうか確認することができます。

検査結果でわかること

検査結果が陽性の場合、PARP阻害薬が効く可能性がありますが、同時にHBOCであるということも意味します。その場合、血縁者の方も同様の体質を共有している可能性があり、遺伝カウンセリングを受けた上で確認の検査が可能です。陰性の場合、PARP阻害薬が効く可能性は低くなりますが、一方でHBOCではないことも意味します。ただし、BRCA遺伝子以外にも乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がんなどのリスクを上昇させる遺伝子変化はあるため、BRCA遺伝子変異検査が陰性というだけで「がんのリスクが低い」とはいえません。また、HBOCについてはこの検査結果だけでは結論が出せません。なお卵巣がんに対しては、BRCA遺伝子変異検査の結果にかかわらず、PARP阻害薬を使用する場合があります。　(松本光史)

用語解説

- BRCA:乳がん感受性遺伝子。BRCA1とBRCA2の2種類の遺伝子があります。
- PARP阻害薬:オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブなどの薬剤があります。

Q33 悪性黒色腫（メラノーマ）におけるBRAF変異検査とはなんですか？

A 悪性黒色腫細胞のBRAF遺伝子に変異があるかどうかを調べる検査です。変異がある場合、治療薬としてBRAF阻害薬とMEK阻害薬を用いることを検討します。

悪性黒色腫とは

悪性黒色腫は、皮膚がんの一種で、メラニン色素を作る細胞（メラノサイト）、あるいは、ほくろの細胞（母斑（ぼはん）細胞）が、がん細胞になったものと考えられます。日本では、人口10万人当たり約2人の発症率とされており、まれな腫瘍の一つです。悪性黒色腫では、一部の患者さん（欧米では40～50%、日本では25～30%）で、がん遺伝子の一つであるBRAF遺伝子（Q28参考）に活性型変異を認めます。

BRAF変異検査で変異がみつかった場合

BRAF遺伝子に活性型変異がある場合、分子標的薬であるBRAF阻害薬、あるいはBRAF阻害薬と、BRAFタンパク質が属する機能経路のさらに下流にあるMEKというタンパク質を阻害するMEK阻害薬の併用が、腫瘍に対する治療として有効な可能性があります。悪性黒色腫の患者さんに薬物療法を行う際には、このBRAF変異検査を行い、BRAF阻害薬やMEK阻害薬の使用を検討します。

●BRAF変異のある悪性黒色腫患者さんに対する薬物療法

薬の種類	主な薬剤		
BRAF阻害薬	ダブラフェニブ	エンコラフェニブ	ベムラフェニブ
MEK阻害薬	トラメチニブ	ビニメチニブ	

（高橋雅信）

用語解説

●分子標的薬：がん細胞などの表面にある、特定のタンパク質や遺伝子をターゲットとして攻撃する治療薬。正常な細胞へのダメージが少なくなるように開発されました（Q14参照）。

Q34 慢性骨髄性白血病におけるBCR/ABL融合遺伝子検査とはなんですか?

A 慢性骨髄性白血病細胞で、BCR遺伝子とABL遺伝子に融合があるかどうかを調べる検査です。融合がある場合、治療薬としてBCR/ABL阻害薬を用いることを考えます。

慢性骨髄性白血病とは

慢性骨髄性白血病は、白血病の一種です。白血病は、日本では、人口10万人あたり約6人の発症率とされており、慢性骨髄性白血病はその約2割を占めます。

慢性骨髄性白血病の原因

慢性骨髄性白血病細胞では、BCR遺伝子とABL遺伝子が融合する変異が起こることにより、BCR/ABLというがん遺伝子が作られ、これががん化の原因となっています。

慢性骨髄性白血病の治療

BCR/ABL融合遺伝子変異がある場合、分子標的薬(Q14参照)であるBCR/ABL阻害薬が、白血病に対する治療として極めて有効である可能性が高くなります。慢性骨髄性白血病の患者さんでは、このBCR/ABL融合遺伝子変異検査を確定診断に用いて、変異があればBCR/ABL阻害薬の使用を検討します。

●主なBCR/ABL阻害薬

薬剤名	標的分子	投与方法	対象となる主ながん
イマチニブ	BCR/ABL、PDGFR、KIT	内服	慢性骨髄性白血病、GIST、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病など
ニロチニブ	BCR/ABL、PDGFRなど	内服	慢性骨髄性白血病
ダサチニブ	BCR/ABL、PDGFR、KITなど	内服	慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

(高橋雅信)

用語解説

●BCR/ABL融合遺伝子:ヒトの染色体は、通常23組あります。慢性骨髄性白血病では、9番目の染色体の一部と22番目の染色体の一部が切れて入れ替わることがあります。そのとき、9番目の染色体にあるABL遺伝子が、22番目の染色体にあるBCR遺伝子の下にくっついてBCR/ABL融合遺伝子が作られ、これが白血病の原因になります。

Q35 消化管間質腫瘍（GIST）におけるKIT変異検査とはなんですか？

A 消化管間質腫瘍細胞のKIT遺伝子に変異があるかどうかを調べる検査です。変異がある場合、治療薬としてKIT阻害薬を用いることを考えます。

消化管間質腫瘍とは

消化管間質腫瘍は、非上皮性腫瘍の一種で、消化管の神経系の細胞から悪性化した腫瘍とされています。胃に発生することが最も多く（約50％）、そのほか小腸や大腸にも発生します。消化管間質腫瘍は、日本では、人口10万人あたり1～1.5人の発症率というまれな疾患です。消化管間質腫瘍細胞では、約8割の頻度で、がん遺伝子の一つであるKIT遺伝子に活性型変異が起こっています。

消化管間質腫瘍の治療

KIT遺伝子変異がある場合、分子標的薬（Q14参照）であるKIT阻害薬が、消化管間質腫瘍に対する治療として有効な場合があります。消化管間質腫瘍の患者さんで、薬物療法を行う際には、このKIT変異検査を行い、KIT阻害薬の使用を検討します。

●主なKIT阻害薬

薬剤名	標的分子	投与方法	対象となる主ながん
イマチニブ	KIT、BCR-ABL、PDGFR	内服	GIST、慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病など
スニチニブ	KIT、VEGFR、PDGFRなど	内服	GIST、腎細胞がん、膵神経内分泌腫瘍
レゴラフェニブ	KIT、VEGFR、TIE-2など	内服	GIST、大腸がん

（高橋雅信）

用語解説

●非上皮性腫瘍：骨や筋肉などを非上皮性細胞といい、これらから発生するがんのこと。骨肉腫、軟骨肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫などがあります。

●KIT遺伝子：遺伝的ながんを発生させる「がん遺伝子」の一つ。KIT遺伝子の異常は、胃・腸など消化器の表面内側にある間質細胞にがんを発生させます。KIT遺伝子以外に、RET遺伝子、MET遺伝子、ALK遺伝子などのがん遺伝子がみつかっています。

第７章
家族性腫瘍・遺伝性腫瘍

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q36 家族や親せきにがん患者がいない場合、遺伝性腫瘍は否定できますか?

A 家族や親せきにがん患者がいなくても、遺伝性腫瘍は否定できません。
また、家族や親せきにがん患者が多くても、遺伝性腫瘍とはかぎりません。

がんはどのように遺伝するのか

がんを含め、私たちの体に起こる多くの病気の原因には、環境要因(食事、運動などの生活習慣や有害物質の影響など)、遺伝要因(生まれつき病気になりやすい、あるいはなりにくい体質)、時間要因(それぞれの病気は起きやすい年齢が異なる)があります。「遺伝性腫瘍」はこの3つの要因のうち、特に遺伝要因が強くかかわっているがんのことを指します。遺伝性腫瘍は正確にいえば「がんが遺伝する」わけではなく、「がんになりやすい体質」が遺伝的に伝わるものです。したがってそのような体質をもっていてもがんにならない人もいますので、遺伝性腫瘍の家系であってもがん患者がいないという場合があります。

遺伝性腫瘍はどのように考えたらよいのか

「遺伝性乳がん卵巣がん症候群」のように、主に女性にがんが起きやすい遺伝性腫瘍の体質が父方から伝わっている場合では、父親や祖父が体質をもっていてもがんになりにくく、結果として家系内にがん患者がいないということも起こります。

また、遺伝子は親から子に伝えられるときにDNAのごく一部に変化が起きます。これがたまたま遺伝性腫瘍に関係する遺伝子の中に起きた場合、両親は遺伝性腫瘍の体質をもっていなくても、子どもが新たに体質をもって生まれてくることがあります。いったん新しい体質が子どもに生じたら、それはさらにその子の子孫に伝わっていく可能性があります。

一方で、現在は2人に1人ががんになる時代ですから、がん患者が家族や親せきにたくさんいても必ずしもそれだけで遺伝性であるとはいえません。遺伝性腫瘍は、特定のがんが家族や親せきに多く、かつ比較的若い年齢で発病するという特徴があります。

(櫻井晃洋)

Q37 遺伝性腫瘍と診断されると子どもは必ずがんを発症しますか？

A 遺伝性腫瘍の患者の子どもが、必ずがんを発症するわけではありません。

なぜ遺伝性腫瘍はがんを発生しやすいのか

遺伝性腫瘍は、ほとんどの原因ががん抑制遺伝子の変異（生まれつきの変化）です。ヒトの遺伝子は2万種類以上ありますが、その中にがん抑制遺伝子は数十種類あり、がん抑制遺伝子から作られるタンパク質が、細胞ががんになるのを防いでいます。精子と卵子以外のすべての細胞には、それぞれの遺伝子について通常両親から受け継いだ遺伝子が1つずつ、つまり同じ遺伝子が2つ入っています。各がん抑制遺伝子も2つずつ入っていますが、遺伝性腫瘍の体質をもつ人は生まれつき2つのうちの1つに変異があり、一方のがん抑制遺伝子のみが働いている状況となっています。ところが何らかの要因で、働いているほうのがん抑制遺伝子に変化が起きると、細胞内でのがん抑制遺伝子の働きがなくなりその細胞はがんへと変化します。2つあるがん抑制遺伝子の1つに後天的な変異が生じても、もう一方の変異していないがん抑制遺伝子があるため細胞はがん化しません。したがって遺伝性腫瘍の体質をもたない人の場合は、1つの細胞に2回の変化が起きて細胞のがん化に至りますが、遺伝性腫瘍の体質をもつ人は1回の変化で働けるがん抑制遺伝子がなくなってしまうため、細胞ががん化しやすい状態になっています。

遺伝性腫瘍の遺伝のしかた

親から子どもへの遺伝情報の伝達は、精子や卵子を通じて受精卵に受け渡されます。その際には両親がもつ各遺伝子2つのうち1つが子どもに受け渡されます。したがって、親のがん抑制遺伝子の片方に変異がある場合、1/2の確率で変異のあるがん抑制遺伝子が子どもに伝わります。これは2人に1人ということではなく、一人ひとりが50%の確率という意味です。さらに、変異のあるがん抑制遺伝子を受け継いだとしても、必ずしもがんになるわけではありません。がんになる確率は遺伝性腫瘍の種類によって異なります。最も頻度の高い遺伝性腫瘍である遺伝性乳がん卵巣がん症候群では、遺伝的体質をもった女性が一生のうちに乳がんになる確率は約70%です。約30%の人は遺伝的体質をもっていても乳がんになりません。一方、家族性大腸腺腫症や家族性甲状腺がん（多発性内分泌腫瘍症2型）では、遺伝的体質をもった人は一生のうちにほぼ100%の確率でがんを発症します。以上のように、親が遺伝性腫瘍と診断されても、がんができやすい体質が必ず子どもに伝わるわけではなく、また伝わったとしても必ずしもがんになるわけではありません。

（櫻井晃洋）

Q38 がん遺伝子パネル検査で遺伝性腫瘍が診断される場合がありますか?

A がん遺伝子パネル検査で遺伝性腫瘍の原因となる遺伝子の変化がみつかる場合があります。

がん遺伝子パネル検査でみつかる遺伝子の変化

がん遺伝子パネル検査(Q42参照)では、がん組織からDNAを抽出し、がんに関係する数百種類の遺伝子にがん化に関連する変化がないかを調べます。パネル検査によっては、がん組織のほかに正常組織(通常血液を用います)も同時に調べるものもあります。がん組織を用いて行われるがん遺伝子パネル検査でみつかる遺伝子の変化の大部分は、がん細胞でのみ生じている遺伝子の変化です。これらの変化は患者さんが生まれつきもっているものではなく、精子や卵子など生殖に関係する細胞にも存在しないため、子どもの世代に伝わることもありません。しかし、がん細胞だけでなく正常組織にも存在する遺伝子変化がみつかることがあります。これらがん組織・正常組織ともに存在する変化は患者さんが生まれつきもっている変化で、これが遺伝性腫瘍の原因となる遺伝子に起こった変化である場合は、そのがん患者さんはがんを発生しやすい体質をもつ可能性が考えられます。

どのように遺伝性かどうかを判断するのか

実際には、どの遺伝子に変化が起きているのか、またがん組織でその遺伝子にどのくらいの割合で変化が起きているのかによって、遺伝性かどうかある程度推測することができます。遺伝性である可能性が考えられる場合は、あらためて血液などの正常組織でその遺伝子を調べ、変化があるかどうかを確認します。正常組織でも同じ変化があれば遺伝性、正常組織には認められなければ非遺伝性と判断します。

がん遺伝子パネル検査を受ける患者さんのうち、このようにして遺伝性腫瘍の原因となる生まれつきの遺伝子の変化がみつかる可能性は約3%程度といわれています。また遺伝性腫瘍の原因遺伝子の変化は必ずしも患者さんのがんに関係している遺伝子にだけみつかるとは限りません。例えば肺がんの患者さんが検査を受けた結果、肺がんとは関係しない遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子に生まれつきの変化がみつかる、といった状況も考えられます。

(櫻井晃洋)

Q39 遺伝カウンセリングとはなんですか?

A 遺伝や遺伝性疾患に関するさまざまな悩みや不安、疑問をもつ方に対して、遺伝の専門職が専門的な知識に基づいて適切な情報提供を行ったり、遺伝の可能性をわかりやすく伝えたりすることで、相談者の課題解決を支援するカウンセリングです。

遺伝カウンセリングの対象者

遺伝や遺伝性疾患についての不安や悩みは、人によっても、またライフステージによっても程度は異なり、またその内容もさまざまです。遺伝カウンセリングでは、十分に話を聞きながら、疾患（例えばがん）が遺伝する（Q4、Q8、Q36参照）可能性の評価や情報提供などを行います。それらを基に、遺伝子診断を受けるべきか否かなどといった、相談者がもつ課題や選択肢をご自身で解決していけるよう、心理面や社会面も含めた支援を（ときに継続的に）行っています。遺伝性疾患の患者さんでなくても、ご家族や遺伝・遺伝性疾患について不安や悩みを抱えている方も含め、どなたでも遺伝カウンセリングを受けることができます。

遺伝カウンセリングはどこで受けるのでしょうか?

遺伝カウンセリングは、医療機関の中の遺伝子診療部門（遺伝子診療部、遺伝診療部、遺伝診療科など）で、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーといった専門職が中心となり対応しています。遺伝子診療部門が医療機関にない場合は、担当医にお尋ねいただくか、全国遺伝子医療部門連絡会議※などから適切な情報をお探しください。

遺伝カウンセリングではどんなことを聞かれるのですか?

遺伝カウンセリングの内容は個人情報になりますので、秘密保持とプライバシー保護については万全の配慮をします。そのうえで、遺伝カウンセリングの際には、相談者の状況を把握することが重要なため、本人や家族の病気に関する情報（家族のだれが、いくつで、どの病気やがんになったのか、また遺伝子検査を受けた場合はその結果など）をお尋ねします。わかる範囲で構いませんので、相談の内容や家族の情報をあらかじめ準備していただけると、スムーズにより効果的な遺伝カウンセリングが行えます。

（渡邉 淳）

※全国遺伝子医療部門連絡会議にある遺伝子医療実施施設検索システム
http://www.idenshiiryoubumon.org/search/

Q40 親せきに若くしてがんになった人がいて、自分が遺伝性腫瘍や家族性腫瘍でないかどうか心配です。どのようにすればよいですか?

A その情報だけでは、ご自身が遺伝性腫瘍あるいは家族性腫瘍かを判断できない場合がほとんどです。このような場合、遺伝カウンセリングが有用ですのでご活用ください。

がんは遺伝するとは限りません

日本人の2人に1人ががんにかかるため、親せきなどの血縁者にがん患者が複数いる方は少なくありません。たばこを吸う家族がいれば肺がんになりやすいというように、遺伝要因以外にも、生活環境、習慣、食生活などの家族との生活で共有する環境要因によっても、同じ病気(がん)になることがあります。環境要因や加齢によるがんにおける遺伝子変異の大部分は、受精後に分化し各臓器に存在する細胞に後天的(体細胞変異:Q12参照)に生じたものなので、精子や卵子には存在しないため子どもへ遺伝するものではありません(Q4参照)。

遺伝するがんは5〜10%です

ある家系で、特定のがんがよく発生する場合、そのがんを「家族性腫瘍」と呼び、がんの5〜10%に存在します。家族性腫瘍のうち、がんの発症に遺伝要因が強く関連した疾患を「遺伝性腫瘍」と呼んでいます。遺伝性腫瘍では、がんに関連する遺伝子の変異は生まれつきもつためすべての細胞に存在し(生殖細胞系列変異:Q11参照)、親から子どもへがんの発症のしやすさが伝わる可能性があります(Q4、Q8、Q36参照)。一方、遺伝性腫瘍の体質をもつ方でも、一生で必ずがんを発症するとは限らず、通常より特定のがんにかかりやすい体質をもっていることを示すだけです(Q37参照)。

遺伝性腫瘍がわかったら

遺伝子検査などにより病的な変化がみつかり遺伝性腫瘍の体質をもつとわかったら、早期発見を目指した適切な健康管理や予防的な医療によりがんの治療成績の向上が期待できます。ご家族内でどなたか遺伝子検査を受けて遺伝性腫瘍の原因遺伝子に病的な変化があると判明していれば、その情報を活用し病気(がん)になる前に遺伝子検査を受けて、将来がんができやすいかどうかを知ることが可能です。遺伝カウンセリング(Q39参照)では、ご家族の情報からがんの遺伝性を検討し、ときに遺伝子検査を利用することで健康管理に活用するお手伝いをしています。

(渡邉 淳)

第８章
ゲノム医療の体制

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q41 ゲノム中核病院とはなんですか?

A 日本のがんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関です。

がんゲノム医療中核拠点病院はどのような病院か

ゲノム中核病院(がんゲノム医療中核拠点病院)は厚生労働大臣によって指定されています。指定の条件として、がん患者の遺伝子パネル検査を、自分たちの施設内でできる必要があります。さらに、その検査結果に基づいて患者を治療したり、医療の発展につながる研究をしたり、がんゲノム関連の人材を育成したりすることができる必要があります。また、ゲノム検査をしっかりとできる、結果を患者さんに伝えて必要に応じてカウンセリングができる、日本のゲノムの情報を統合する研究に協力できることも必要です。がんゲノム医療に必要な人材を十分に確保できていることも条件となります。

がんゲノム医療中核拠点病院に指定されている病院

2020年4月時点で、全国12カ所の病院(北海道大学病院、東北大学病院、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、慶應義塾大学病院、東京大学医学部附属病院、静岡県立静岡がんセンター、名古屋大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、岡山大学病院、九州大学病院)が、がんゲノム医療中核拠点病院に指定されています(**表**)。また、がんゲノム医療拠点病院(全国33カ所)、さらに全国161カ所のがんゲノム医療連携病院と協力体制を敷いています。ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられるよう、段階的にすべての都道府県でがんゲノム医療の提供が可能となることを目指しています。

(後藤 悌)

●表 がんゲノム医療中核拠点病院(2020年4月時点)

北海道	北海道	北海道大学病院	東海北陸	静岡県	静岡県立静岡がんセンター
東北	宮城県	東北大学病院		愛知県	名古屋大学医学部附属病院
関東信越	千葉県	国立がん研究センター東病院	近畿	京都府	京都大学医学部附属病院
	東京都	国立がん研究センター中央病院		大阪府	大阪大学医学部附属病院
	東京都	慶應義塾大学病院	中国四国	岡山県	岡山大学病院
	東京都	東京大学医学部附属病院	九州	福岡県	九州大学病院

Q42 がん遺伝子パネル検査はどのような場合に受けるのがよいでしょうか？

A 標準治療がない、または終了（見込み）の固形がん患者さんで、化学療法を受けることができる程度に体調のよい患者さんが候補となります。

がん遺伝子パネル検査を受けられる条件

がん遺伝子検査には、薬剤に対応した遺伝子の異常を調べる「コンパニオン診断法」と、網羅的に遺伝子の異常を調べてから対応する薬剤について検討する「がん遺伝子パネル検査」の2つがあります。がん遺伝子パネル検査を受けることのできる患者さんの条件は、「標準治療がない、または終了（見込み）の固形がん患者さんで、化学療法を受けることができる程度に体調のよい患者さん」と決まっています。

がん遺伝子パネル検査の結果、治療の標的となる遺伝子変異がみつかる患者さんは約60%いるのですが、実際には、治療薬で治療を受けた患者さんは10～20%しかいませんでした。これは、治療薬が有効かどうか、安全かどうかがわかっていないために保険適用となっていなかったり、まだ研究段階であったりするからです。

がん遺伝子パネル検査のあと、どのような治療を受けられるか

がん遺伝子パネル検査のあとに受けられる治療は、治験（保険診療として認められる前に有効性を調べるための研究としての治療）や患者申出診療（患者の希望に応じて治療薬を調達すれば、検査などを保険診療と併用して実施できる治療）などがあります。いずれも、検査結果を受けて専門家によって治療が推奨されている必要があります。

患者さんはこのような試験的な治療の前に、現在の最良の治療（標準治療）をする必要があります。標準治療は、それぞれの病気によって異なるので、ガイドライン（当該がん種の学会などが出している治療の手引き書）を参考にしたり、担当医に相談したりする必要があります。がん遺伝子パネル検査は標準治療の終了が見込まれる患者さんも対象ですが、標準治療を始めたばかりのときなどは対象とならないので注意する必要があります。

（後藤 悌）

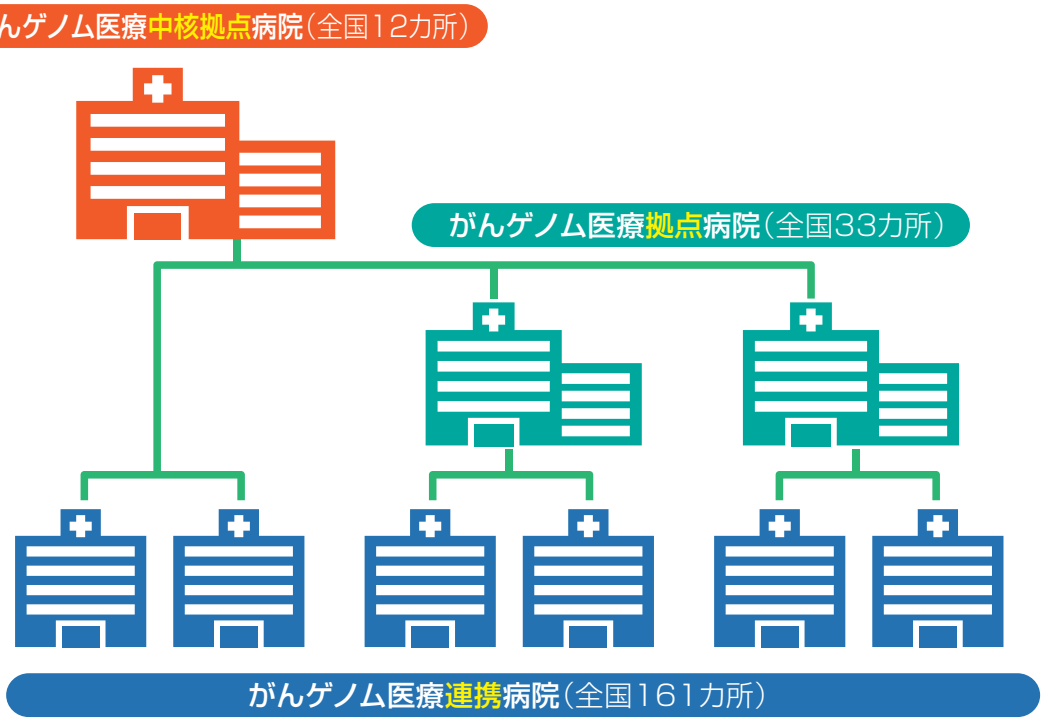
Q43 がん遺伝子パネル検査はどこに行けば受けられますか?

A がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院またはがんゲノム医療連携病院で受けることができます。

がん遺伝子パネル検査は、2020年4月時点では、がんゲノム医療中核拠点病院(全国12カ所)(Q41参照)、がんゲノム医療拠点病院(全国33カ所)とがんゲノム医療連携病院(全国161カ所)で受けることができます(**図**)。がんゲノム医療中核拠点病院とがんゲノム医療連携病院、がんゲノム医療拠点病院とがんゲノム医療連携病院は、連携体制をとっており、検査結果の資料の作成と研究の実施はがんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院が担いますが、検査結果や患者さんへの説明はがんゲノム医療連携病院でも同じように行われます。

(後藤 悌)

●図 がん遺伝子パネル検査が受けられる病院(2020年4月現在)



厚生労働省ホームページ:がんゲノム医療中核拠点病院等の一覧表(令和2年4月1日現在)より
https://www.mhlw.go.jp/content/000597778.pdf

Q44 がん遺伝子パネル検査で遺伝子異常がみつかった場合、それに対応した治療を受けることができますか?

A はい、できます。しかし現状では、治療候補がみつかっても、それに対応した治療を受けられるのは、がん遺伝子パネル検査を受けた方の約13%程度です。

がん遺伝子パネル検査と検査後治療を受けられるまで

固形がんの「ゲノムプロファイル」を調べることを目的としたがん遺伝子パネル検査で、保険収載されているものには、「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」と、「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」の2種類があります。がん遺伝子パネル検査の結果、理論上、遺伝子異常に対応した治療薬の候補が想定される場合、「actionable drugがある」といいます。NCCオンコパネルシステムの臨床試験の結果、検査を受けた方の約60%で、理論上、遺伝子異常に対応した治療候補（actionable drug）がみつかりました。治療候補がみつかっても、薬剤開発されていない場合もあります。たとえ薬剤開発が行われていても、未承認薬の臨床試験（＝治験）段階のものがほとんどで、また海外では行っていても日本では行っていない治験薬もあります。また、治験に参加するには、がんの種類、体力、治療歴、主要な臓器の機能が正常範囲内であることなど、さまざまな適格条件を満たさなければなりません。このような理由から、現状では、たとえ治療候補がみつかっても、それに対応した治療を受けることができるのは、がん遺伝子パネル検査を受けた方の約13%程度にすぎません。

がん遺伝子パネル検査を受けると国内の治験の情報を得られる

NCCオンコパネルシステムの臨床試験の結果では、治療候補がみつかり治療を受けることができたのは、（1）治験に参加した方、（2）すでにほかのがんで承認された薬剤を「適応外」として治療を受けた方、（3）承認薬の治療を受けた方の3通りでした。しかし現在、がん遺伝子パネル検査を受けた患者さんの主治医に、国立がん研究センターに設置された「がんゲノム情報管理センター（C-CAT）」から、国内の治験などの情報をタイムリーに伝える仕組みを整えつつあります。

（田村研治）

Q45 自分のがん遺伝子異常に適合する薬剤の候補が示されました。通常の治療と比べてどのくらいの治療効果が期待できますか?

A がん遺伝子パネル検査を受けて、がん遺伝子異常に適合する薬剤の候補が得られたとしても、承認されている標準治療を大きく上回る効果は期待できません。

がん遺伝子パネル検査を行うことのできる患者さん

がんの種類にもよりますが、標準治療としての抗がん薬を何種類か受けた後、再度増悪した場合には、次に行われるいかなる治療の奏効割合(がんが縮小する割合)も、5〜10%程度しか期待されません。そのような場合、体力があり、主要な臓器の機能が正常範囲にあり、抗がん薬による治療が十分に可能な状態の方が、がん遺伝子パネル検査の適応になります。

がん遺伝子パネル検査後の治療効果

NCCオンコパネルシステムの臨床試験の結果では、Q44に記載のように、がん遺伝子パネル検査を受けた方の約13%が、自分のがん遺伝子異常に適合する薬剤の治療を受けることができます。さらに治療を受けた方の30〜50% (がん遺伝子パネル検査を受けた方から計算すると約4〜6%程度)が、がんに対する効果を得ることができます。したがって、ガイドラインなどで「有効」とされる標準治療が残っている患者さんでは、その治療法を受けるほうがよいといえるでしょう。がん遺伝子パネル検査を受けるメリットがあるかどうかについては、十分に主治医と相談しましょう。

一方、標準治療を失った患者さんでは、がん遺伝子パネル検査の示す治験薬や、適応外使用による治療を受けることにより、通常の治療(標準的とはいえない承認薬、代替治療、緩和治療)と比べて、効果が期待される場合があります。

(田村研治)

第９章
ゲノム医療に必要な人材

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q46 ゲノム中核病院にはどのような職種の人がいるのですか?

A 「がんゲノム医療中核拠点病院」には、がんゲノム情報を正確・高精度に取得し治療につなげるためのスペシャルチームがあります。

各診療科の主治医(外科医あるいは内科医):がん患者さんにとっての「主治医」です。がんゲノム検査に必要ながん組織を手術や組織生検、内視鏡などにより採取し、患者さんの情報をチーム内の他職種と共有します。

腫瘍内科医:内科医師の中でも、抗がん薬治療に精通しており、特にがんゲノム情報に基づいた適切な抗がん薬治療を選択する「薬物治療の専門家」です。

病理医:顕微鏡でがん組織をみて病理診断し、一番治療したい“悪くみえる場所”を特定して検査を行う「がん検査の専門家」です。また、がん組織が適切に処理されているかを監督する役割も担います。がんゲノム検査はとてもデリケートな検査なので、がん組織がきちんと処理されている必要があるためです。

病理検査技師:病理医の頼れる相棒です。病理医の指示のもと、がんゲノム検査に用いられる検体を処理して、解析センターに検体を送ります。

看護師:検査の説明や理解の補助、生活や社会背景など、全体像をとらえた患者さんへのサポートを行います。がんにかかわる各種専門・認定看護師制度があります。

薬剤師:患者さんのがんゲノム情報に基づき適切な薬物の調剤や投薬の説明を行います。

遺伝カウンセラー:生殖細胞系列変異(親から子へ遺伝する遺伝子異常)をもつ患者さんには特別なサポートが必要なので、患者さんに対して遺伝カウンセリングを行います。

バイオインフォマティシャン:次世代シーケンサーから出てくるデータはそのままでは臨床的な意義がわかりづらいので、コンピューターで解析して医師が理解できる形に翻訳します。

ゲノム医療コーディネーター:多くの業種、検査センター、データ解析センターがかかわりますので、円滑に検査が進むよう連絡を取り合い、状況を把握します。

(加藤容崇)

Q47 がんゲノムの解析に必要なサンプルはだれが用意するのですか?

A がんゲノム解析に必要なサンプルは、以下のようなステップとスタッフによって用意されます。

① **検体の切除**（外科医あるいは内科医：手術・組織生検あるいは内視鏡）

↓

② **組織の固定**（病理検査技師：組織を検査に適した状態にします）

↓

③**パラフィン包埋**（病理検査技師：顕微鏡でみえるくらい薄く切れる状態にします）

↓

④ **薄切・染色**（病理検査技師：顕微鏡でみえるくらい組織を薄く切り染色します）

↓

⑤ **組織の確認**（病理医：きちんとゲノム解析したいがん細胞が入っているか確認します）

↓

⑥**ゲノム検査用薄切を作成・検査センターへ送付**
（病理検査技師：病理医が指定した個所を薄く切り、遺伝子検査センターへ郵送します）

（加藤容崇）

①外科医、内科医

②③④⑥病理検査技師

⑤病理医

Q48 がんゲノム解析は だれが行っているのですか?

A 遺伝子検査センターで情報が得られ、さらに遺伝子解析会社によって解析された情報が、医師の手元に届けられています。

がんゲノム解析は大きく分けて2段階あります

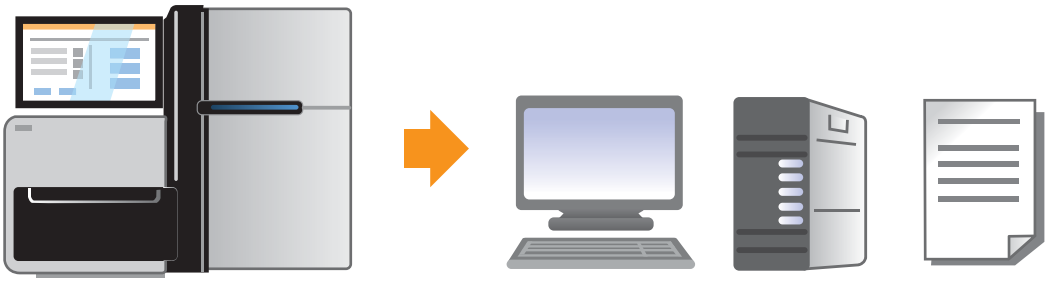
1段階目は次世代シーケンサーによるDNAの解析、2段階目は次世代シーケンサーで読まれたデータの解析です。

次世代シーケンサーはがん組織から採取したDNAの情報を読む機械で、遺伝子検査センターで行います。そこから得られたデータはそのままでは医師が判断できる情報にはならないので、さらにバイオインフォマティクス会社(遺伝子解析会社)に送られ、医師が治療法を選択できる内容に翻訳され病院に報告されます。

(加藤容崇)

●がんゲノム解析

1段階目	次世代シーケンサーによるDNAの解析
2段階目	次世代シーケンサーで読まれたデータの解析



次世代シーケンサー　　解析プログラム

Q49 がんゲノムの解析の結果から どの薬剤が適切かを判断するのは、だれがどのように行っているのですか?

A がんゲノムの解析の結果から、エキスパートパネルというさまざまな専門家からなる委員会で検討し、どの薬剤が適切かを判断しています。

エキスパートパネルの構成メンバー

・主治医、担当医（内科、外科、泌尿器科、婦人科、放射線科など各診療科）
・病理医
・遺伝医療の専門家の医師
・遺伝カウンセリングの専門家である医師や認定遺伝カウンセラー
・がん薬物療法の専門家の医師
・がん診療に携わる薬剤師、看護師、臨床検査技師、臨床試験コーディネーター
・分子遺伝学やゲノム医療に関する研究者
・バイオインフォマティシャン（大量のデータを処理・解析する研究者）

エキスパートパネルではどのようなことが検討されるのか

エキスパートパネルでは、がんゲノム解析の結果のレポートをみて、みつかった遺伝子の異常について、がんの治療や予防に生かすことができるかどうかを上記の専門家が集まって協議します。特に遺伝子異常の中で、薬剤治療の対象となるものがないかよく話し合われます。それぞれの遺伝子異常ごとにどの治療薬が適切なのか、過去の臨床試験や研究結果に照らして、その根拠の信頼度の目安（エビデンスレベル）を参考にしながら評価します。

エキスパートパネルで行われたがんゲノム解析の結果の「意義づけ」は、担当医へ報告され、担当医より患者さんへ遺伝子解析結果が伝えられ、治療選択が相談されます。

適合する薬剤がある場合には、保険適用かどうか、保険適用でない場合は先進医療や治験など利用できる制度はないかなど、患者さんに必要な薬剤を届ける手段についても話し合われます。

国立がん研究センターに、がんゲノム情報管理センターが設立されました。この施設では、がんゲノム医療に必要な知識データベースを構築し、情報提供を行うことによって各施設のエキスパートパネルを支援する役割を担っていきます。

（永橋昌幸）

Q50 がんゲノム医療に携わる医療者は特別な教育を受けていますか?

A がんゲノム医療に携わる医療者は、さまざまな分野の専門家のチームからなり、それぞれの専門家が特別な教育を受けています。

がんゲノム医療に携わるそれぞれの医療者

- **主治医、担当医**:内科、外科、泌尿器科、婦人科、放射線科など、各分野の専門のトレーニングを受けて、専門医を取得しています。がんの診断や治療だけでなく、ほかの病気やご家族のことなど総合的に患者さんと一緒に考えていきます。
- **病理医**:あらゆるがんの診断に関する幅広い専門知識をもち、病理診断の専門医を取得しています。
- **遺伝医療の専門家の医師**:遺伝子変異が遺伝性かどうかの判断などを行います。遺伝医療に関する専門医を取得しています。
- **遺伝カウンセリングの専門医、遺伝カウンセラー**:がんゲノム解析の結果みつかった遺伝子異常について、患者さんやご家族に正しく理解していただくための遺伝カウンセリングに関する専門の教育を受け、資格を有しています。
- **がん薬物療法の専門家の医師**:みつかった遺伝子異常に対する適切な薬物治療について判断することができ、実際の治療を中心となって行います。がん薬物療法に関する教育を受け、専門医を取得しています。
- **がん診療に携わる薬剤師、看護師、臨床検査技師、コーディネーター**:がんゲノム医療に携わる看護師、薬剤師、臨床検査技師などの医療従事者を対象として、厚生労働省主導の研修会などが行われており、がんゲノム医療に関する知識・技術などの習得に努めています。
- **分子遺伝学やゲノム医療に関する研究者**:大学などの専門機関で研究などに従事し、長年の研究によって医学博士などの資格を取得しており、深い専門的知識をもっています。
- **バイオインフォマティシャン**:大量のデータを処理・解析し、データの保管・管理なども行います。大学などで専門技術を習得した専門職で、がんゲノム医療において非常に重要な役割を果たしています。

(永橋昌幸)

第 10 章
ゲノム医療と倫理

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q51 がん遺伝子パネル検査を受けるにはいくらかかりますか？ 保険は使えますか？

A がん遺伝子パネル検査にかかる価格は56万円です。公的医療保険が適用となった場合、患者さんの自己負担は1～3割となります。

現在使えるがん遺伝子パネル検査と費用

2020年4月現在、公的医療保険が使えるがん遺伝子パネル検査は、『OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム』と、『FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル』の2製品です。検査にかかる価格はともに56万円です。公的医療保険が適用となった場合、患者さんの自己負担は1～3割となり、収入に応じた自己負担分以外は、払い戻される高額療養費制度などを利用することができます。保険適用外で受けられるがん遺伝子パネル検査を実施している医療機関もあります。

公的医療保険が適用される条件

公的医療保険でのがん遺伝子パネル検査は、①標準治療がない固形がん患者または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）であり、②関連学会の化学療法に関するガイドラインなどに基づき、全身状態および臓器機能などから、本検査施行後に化学療法の適応になる可能性が高いと主治医が判断した患者が、③がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院およびそれに準ずる医療機関として指定を受けている医療機関で、④『OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム』もしくは『FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル』のいずれかを受ける場合、患者1人につき1回に限り保険が適用される、などの条件があります（2020年4月現在）。保険適用外（先進医療など）で、がん遺伝子パネル検査を実施している場合もありますので、費用などの詳細については医療機関へ確認してください。

（荒川玲子・加藤規弘）

Q52 がんの遺伝に関する情報がほかに漏れることがありますか？

A ほかに漏れないように、法律やガイドラインによる規制、および情報通信技術でのセキュリティ対策などがなされています。

がんの遺伝情報は漏れない配慮がされている

がんの遺伝に関する情報は、生涯変化せず（＝不変性）、将来のがん発症を予測しうる（＝予測性）情報であるため、ほかに漏れないよう、法律やガイドラインによる規制、および情報通信技術でのセキュリティ対策の双方において特別な配慮がなされています。

医療関係者には守秘義務がある

医師を含め、多くの医療従事者は業務上知りえた秘密を守る守秘義務が法律によって定められ、違反した場合には厳しく罰せられます。遺伝学的検査・診断にかかわる情報の取り扱いについては、日本医学会が作成した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」、および遺伝医学関連の10学会が作成した「遺伝学的検査に関するガイドライン」に記されています。前者には、「遺伝学的検査で得られた個人の遺伝情報は、すべての医療情報と同様に、守秘義務の対象であり、被験者の了解なく血縁者を含む第三者に開示すべきではない」とされています。さらに2017年に施行された改正個人情報保護法では、疾患と関連する患者さんのゲノム情報は「要配慮個人情報」であり、あらかじめ本人の同意を得ずに取得することは原則禁止され、本人の同意を得ずに第三者に提供されることがないよう定められています。

これらの法律やガイドラインに基づき、がんの遺伝に関する情報がほかに漏れることのないよう、担当医師、遺伝カウンセリング担当者および医療機関の責任者は、厳格に保護、管理を行っています。電子カルテシステムにおいても、特に遺伝に関する情報は通常の電子カルテと分けて、一部の医療者（遺伝医療の担当者など）のみにアクセスを制限することによる情報の階層別管理など、医療機関ごとにセキュリティ対策が行われています。

（荒川玲子・高島響子・加藤規弘）

Q53 がんの遺伝に関する情報は自分以外の家族に伝える必要がありますか?

A がんの遺伝情報もさまざまで、家族に伝えるメリット、デメリットが異なりますので検討が必要です。

がんの遺伝情報を知らせる意味

遺伝性腫瘍であることがわかった場合、血縁者も同じ原因遺伝子変異をもっている可能性があります。一部の遺伝性腫瘍においては、その情報を血縁者と共有することで、血縁者の健康管理(がんの早期発見、早期治療、予防的介入)において有用性が高いと考えられていますが、ご自身の情報が血縁者の健康管理に役立つかどうかは、原因となっている遺伝子により異なります。また遺伝に関する情報を「知る権利」と「知らないでいる権利」は、検査を受けた人だけでなく、血縁者にもあることに配慮する必要があります。

がんの遺伝情報の開示は慎重に行う必要がある

日本医学会が作成したガイドラインでは、「被検者の診断結果が血縁者の健康管理に役立ち、その情報なしには有効な予防や治療に結びつけることができないと考えられる場合には、血縁者等に開示することも考慮される。その際、被検者本人の同意を得たのちに血縁者等に開示することが原則である。例外的に、被検者の同意が得られない状況下であっても血縁者の不利益を防止する観点から血縁者等への結果開示を考慮する場合がありうる。この場合の血縁者等への開示については、担当する医師の単独の判断ではなく、当該医療機関の倫理委員会に諮るなどの対応が必要である」と記載されています。

家族との情報共有においては、ご本人の意思だけでなく、血縁者に対する臨床的有用性の有無、血縁者の意思、家族関係、血縁者の年齢や性別など、考慮すべき事項が多岐にわたるため、遺伝カウンセリングなどでの個別の検討が望まれます。遺伝カウンセリングを行っている施設は、全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページにある「登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム*」から調べることができます。2020年4月現在の施設は**表**のとおりです。

*http://www.idenshiiryoubumon.org/search/

(荒川玲子・高島響子・加藤規弘)

●表 遺伝子医療体制登録機関一覧（2020年4月現在）

北海道	旭川医科大学病院
	社会医療法人母恋天使病院
	札幌医科大学附属病院
	北海道大学病院
青森県	弘前大学医学部附属病院
岩手県	岩手医科大学附属病院および内丸メディカルセンター
宮城県	東北医科薬科大学病院
	東北大学病院
秋田県	秋田大学医学部附属病院
山形県	山形大学医学部附属病院
福島県	福島県立医科大学附属病院
茨城県	筑波大学附属病院
栃木県	自治医科大学附属病院
	獨協医科大学病院
群馬県	群馬県立小児医療センター
	群馬大学医学部附属病院
埼玉県	医療法人慈桜会瀬戸病院
	埼玉医科大学総合医療センター
	埼玉医科大学病院
	埼玉県立小児医療センター
千葉県	ちば県民保健予防財団
	国立がん研究センター東病院
	千葉県こども病院
	千葉大学医学部附属病院
東京都	がん・感染症センター都立駒込病院
	杏林大学医学部付属病院
	慶應義塾大学医学部
	国立がん研究センター中央病院
	国立国際医療研究センター病院
	国立成育医療研究センター病院
	国立精神・神経医療研究センター
	国立病院機構東京医療センター
	順天堂大学医学部附属順天堂医院
	昭和大学病院
	聖路加国際病院
	帝京大学医学部附属病院
	東京医科歯科大医学部附属病院
	東京医科大学病院
	東京慈恵会医科大学附属病院
東京都	東京女子医科大学病院
	東京大学医学部附属病院
	東京大学医科学研究所附属病院
	東京都立小児総合医療センター
	東邦大学医療センター大森病院
	日本医科大学付属病院
	日本大学医学部附属板橋病院
神奈川県	神奈川県立がんセンター
	神奈川県立こども医療センター
	北里大学病院
	昭和大学横浜市北部病院
	聖マリアンナ医科大学病院
	東海大学医学部付属病院
	横浜市立大学附属病院
新潟県	国立病院機構新潟病院
	新潟大学医歯学総合病院
富山県	富山大学附属病院
石川県	金沢医科大学病院
	金沢大学附属病院
	国立病院機構　医王病院
福井県	福井大学医学部附属病院
山梨県	山梨大学医学部附属病院
長野県	信州大学医学部附属病院
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院
静岡県	聖隷浜松病院
	浜松医科大学医学部附属病院
愛知県	愛知医科大学病院
	愛知県がんセンター
	愛知県療育医療総合センター
	名古屋医療センター
	国立長寿医療研究センター
	名古屋市立大学病院
	名古屋市立西部医療センター
	名古屋第一赤十字病院
	名古屋第二赤十字病院
	名古屋大学医学部附属病院
	藤田医科大学病院
三重県	三重大学医学部附属病院
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院
	滋賀県立小児保健医療センター
京都府	京都大学医学部附属病院
	京都府立医大附属病院
大阪府	国立循環器病研究センター
	大阪医科大学附属病院
	大阪市立総合医療センター
	大阪市立大学医学部附属病院
	大阪大学医学部附属病院
	関西医科大学附属病院
	近畿大学医学部附属病院
	社会医療法人愛仁会高槻病院
兵庫県	神戸大学医学部附属病院
	公立学校共済組合近畿中央病院
	兵庫医科大学病院
	兵庫県立尼崎総合医療センター
奈良県	奈良県立医科大学附属病院
和歌山県	和歌山県立医科大学附属病院
鳥取県	鳥取大学医学部附属病院
島根県	島根大学医学部附属病院
岡山県	岡山大学病院
	川崎医科大学附属病院
広島県	広島大学病院
山口県	山口大学医学部附属病院
徳島県	徳島大学病院
香川県	香川大学医学部附属病院
	四国こどもとおとなの医療センター
愛媛県	愛媛大学医学部附属病院
高知県	高知大学医学部附属病院
福岡県	九州大学病院
	久留米大学病院
	産業医科大学病院
	国立病院機構 九州医療センター
	福岡大学病院
大分県	大分大学医学部附属病院
熊本県	熊本大学医学部附属病院
佐賀県	佐賀大学医学部附属病院
長崎県	長崎大学病院
宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
鹿児島県	鹿児島大学病院
	国立病院機構　南九州病院
沖縄県	琉球大学医学部附属病院

Q54 がんゲノム医療に関係するガイドラインや指針はありますか?

A がんに関連する3つの学会が合同で作成した、遺伝子パネル検査のがん診療ガイダンスがあります。

遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス

遺伝子パネル検査を、がん診療でどのように活用するべきかを示した「次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス」が出されています。がんに関連する3つの学会(日本臨床腫瘍学会、日本癌学会、日本癌治療学会)が合同で作成したもので、2017年10月に第1.0版が発出されました。第1.0版では、遺伝子パネル検査に関する基本的な考え方や、検査を受けるのに適した患者さん、適切な検査のタイミングなどが記載されていましたが、2019年6月に遺伝子パネル検査が保険適用となったことを踏まえて2020年3月に第2.0版に大きく改訂されています。第2.0版では、第1.0版の内容に加えて各遺伝子パネル検査の特徴や、結果に基づいて治療方針を検討する「エキスパートパネル」の在り方についてなどが詳しく述べられています。最新版は各学会のホームページからPDF*1で入手可能です。

*1:https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf

検体作製および保管に関する規定

遺伝子パネル検査に用いる腫瘍組織検体は一般的にはホルマリン固定パラフィン包埋(formalin-fixed, paraffin-embedded; FFPE)検体です。従来の遺伝子検査と比べて、遺伝子パネル検査ではFFPE検体の品質が検査結果に影響するため(作製後3年以内の検体の使用が望ましいなど)、適切な方法で検体作製および保管することが求められます。日本病理学会から発行された「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程*2」では、FFPE検体の適切な取り扱い方法について示されています。

*2:http://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf

(角南久仁子)

第 11 章
間違った情報

※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q55 従来の抗がん薬は正常細胞を傷つける治療であり、副作用が怖いので拒否したいです。分子標的薬やゲノム医療は副作用がないのでしょうか?

A 従来の抗がん薬も副作用を軽くする治療法は進んでいます。分子標的薬は特定の分子を攻撃しますが副作用がないわけではありません。

従来の抗がん薬も進歩している

従来の抗がん薬は、活発に分裂する細胞の遺伝子を傷つけます。この働きにより、正常細胞よりも速いスピードで増えるがん細胞を破壊します。しかし、これらの薬剤は、作用する細胞を選ぶことができませんので、同じことが正常の細胞にも起きることがあります。そのため、白血球が減ったり髪の毛が抜けたりするなど、さまざまな副作用が生じるのです。

しかし、ひとことに副作用といっても、抗がん薬の種類や組み合わせにより、症状や程度はさまざまです。また、精度の高い臨床研究のおかげで、これらは事前に予測できるようになりました。しかも支持療法といって、それぞれの副作用を軽くするための治療法も数多く開発されています。このような進歩を積み重ね、多くの治療は通院で行えるようになりました。いたずらに恐れるのではなく、まずは治療のことをよく知ることです。

分子標的薬とゲノム医療

一方、分子標的薬は、がん細胞が増えるために必要なタンパク質や遺伝子などを突きとめ、その働きを邪魔するように設計された新しいタイプの抗がん薬です。薬が作用する分子がピンポイントに限定されるため、従来の抗がん薬より副作用が少ないとされています。しかし勘違いされがちですが、決して副作用がないわけではありません。逆にこれまでの抗がん薬にはみられなかった副作用が現れることも多く、その中には生命にかかわる重いものも含まれます。こちらも、薬剤の特徴をよく知ることが大切です。

ゲノム医療は、治療法そのものを示す言葉ではありません。患者さんごとにがん細胞などの遺伝情報を調べ、得られた結果からよりよい治療法を導き出す方法全体のことを表します。分子標的療法と混同しがちなので、ご注意ください。

（辻村秀樹）

Q 56 従来の抗がん薬は免疫力を下げると聞きました。本当ですか？

A はい、それは本当です。しかし、対策法はどんどん進歩しており、適切な治療法を選ぶことができます。

免疫力とはなにか

私たちの体を病原体から守る免疫という仕組みは、主に白血球という血液の細胞が担っています。白血球には、好中球、リンパ球、単球など、多くの種類があり、また、各々の白血球は、さらに細かく分類されます。これらがそれぞれの役割を果たし、また、お互いに連携し合うことにより、細菌、ウイルス、カビなど、さまざまな病原体から私たちの体を守ってくれるのです。

抗がん薬の作用

従来の抗がん薬は、これら白血球の数を減らしたり、あるいは、機能を低下させたりします。ここで注意しなければいけないのは、抗がん薬により、副作用の現れ方が異なるということです。例えば、細菌との戦いで主力となる好中球が減りやすいものがあれば、逆に、それほど減らないものもあります。一方、好中球に与える影響は小さくても、ウイルスやカビなどを担当するリンパ球の働きを弱めてしまうものもあります。また、副作用が1～2週で回復するものもあれば、数カ月間持続するものもあります。このように、抗がん薬が免疫に与える影響は、薬の種類によりさまざまです。その結果、起こりうる感染症の特徴も、治療内容により異なります。

副作用を予防する対策は進歩している

ここで述べた副作用は、臨床研究を重ねることにより、かなり予測できるようになりました。それに合わせて、予防する方法も進歩しています。抗がん薬による治療を受ける際は、まず薬剤の特徴をよく知り、それに合わせた対策を取ることが大切です。十分な予防ができれば、日常生活を維持しながら治療を続けることも可能です。また、万が一、感染症を合併した場合でも、適切に対応できると思います。

（辻村秀樹）

Q57 免疫チェックポイント阻害薬と、活性化自己リンパ球療法は同じ免疫療法でしょうか?

A 免疫チェックポイント阻害薬は、分子標的薬の一つです。活性化自己リンパ球療法は、薬剤ではなく、リンパ球などの細胞を使った治療法です。両者は異なるものです。

免疫チェックポイント阻害薬とは

免疫チェックポイント阻害薬とは、免疫に関係する分子を標的とした抗体治療であり、分子標的薬(Q14参照)の一つです。免疫チェックポイント阻害薬は、PD-1やPD-L1などの免疫を抑制する分子を標的とした抗体治療であり、厳密な治験をすることによって、がん患者さんに対して、有効性が証明され、2014年以来承認、保険適用になっています。2020年4月現在、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブの6剤が保険適用になっています。

活性化自己リンパ球療法とは

活性化自己リンパ球療法は、薬剤ではなく、リンパ球などの細胞を使った治療法です。活性化自己リンパ球療法は、古くから研究は行われていますが、はっきりと有効性を示す証拠に乏しく、現在まで承認されていません。日本臨床腫瘍学会が作成した『がん免疫療法ガイドライン第2版』(金原出版、2019)でも推奨されておりません。

(勝俣範之)

Q 58 分子標的薬を使えばがんは治ると聞きましたが本当でしょうか？

A 多くの分子標的薬は、進行がんや再発がんに対して、延命効果を示しています。一部の分子標的薬では、治癒させるものもあります。

分子標的薬の現状

がんの分子標的薬は、現在では40種類以上が承認され、保険適用になっています。そして、その多くは、進行がんや再発がんに対して、「延命効果」を示しています。副作用は、従来の（いわゆる抗がん薬と呼ばれる）殺細胞薬物療法と比べて比較的少なく、中には何年もの間、がんと共存しながら長生きができるようになる薬剤もあります。

分子標的薬の効果と将来性

少数ではありますが、「治す」レベルまで効果を示した分子標的薬もあります。慢性骨髄性白血病に対するイマチニブは「治す」ことができる代表的薬剤です。乳がんに使われるトラスツズマブも、手術後にトラスツズマブを投与することで、再発を抑制し、治癒率を向上させることが証明されています。

分子標的薬の研究は、世界中で積極的に行われていますので、将来的に研究が進めば、がんを「治せる」分子標的薬が増えてくる可能性は高いと思われます。

●「治す」レベルまで効果のある分子標的薬

がんの種類	薬剤名
慢性骨髄性白血病	イマチニブ
乳がん	トラスツズマブ

（勝俣範之）

Q59 自分の血液や口の中の粘膜を送れば、将来なるがんがわかる検査があると聞きましたが本当でしょうか?

A そのような研究が行われているのは事実ですが、まだ研究段階のものです。

血液や唾液による検査の研究

血液や唾液のみなどの簡単な検査で、将来がんになるかどうかがわかるようになれば、がんを早期に発見し、撲滅につながるのではないかと非常に期待されています。そのような研究は世界的にもいくつか研究されています。現在、最も期待されているのは、血液中のマイクロRNAを測定することによって、がんを早期に発見しようという研究です。

ただ、現時点では、すべてのこのような研究は、実用段階に入ったという状況ではなく、研究段階です。

死亡原因にならないがんまで発見してしまう

また、がんは早期発見だけではなくて、がんの死亡率まで低下させるようなデータが証明されないと、本当に検査の有用性は証明されません。がんの早期発見は、将来がんで亡くなることのないような比較的進行がゆっくりとしたがんを多く発見してしまうため、早期発見だけでは不十分ということが指摘されているからです。

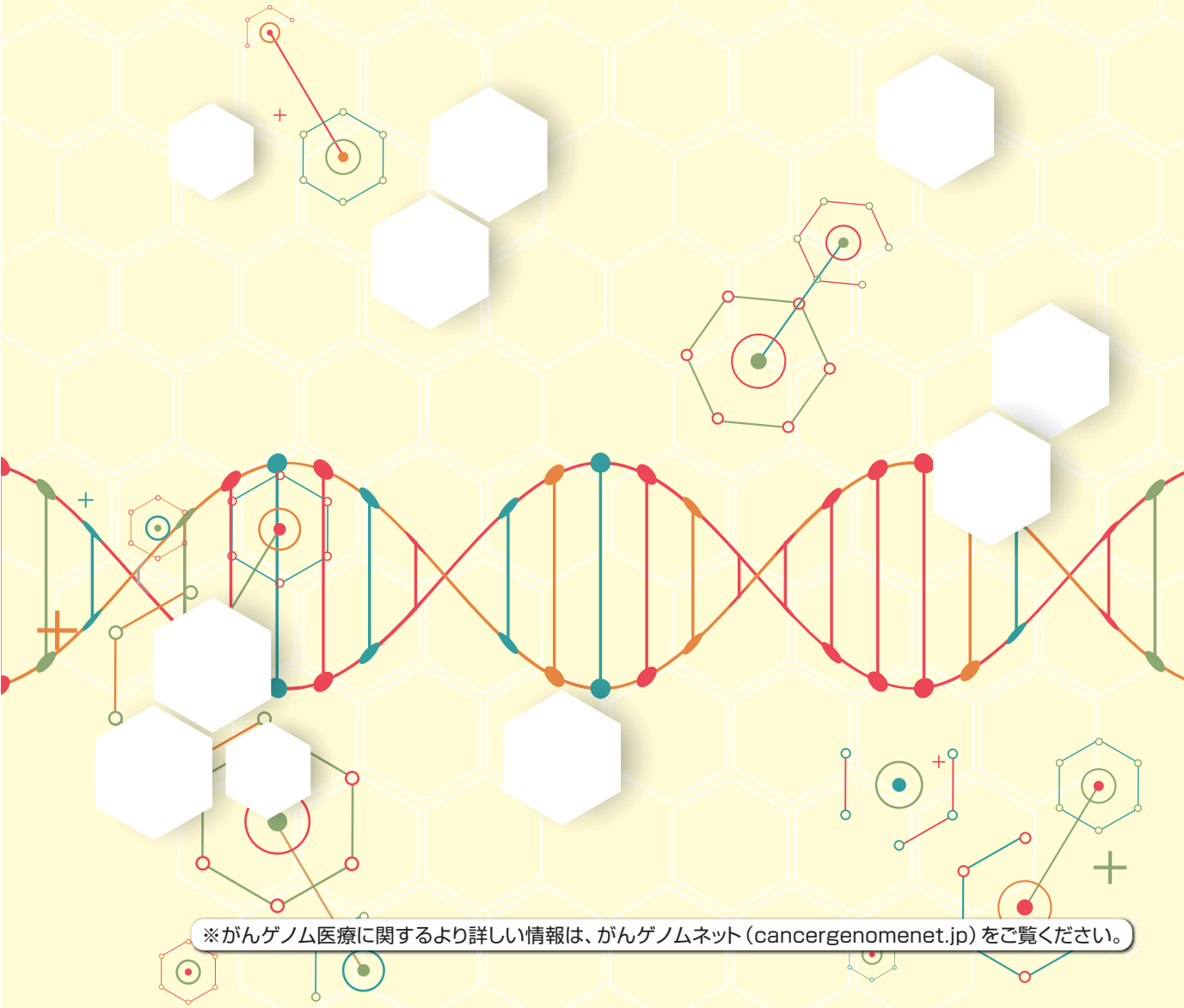
このような、将来がんで亡くなることのないような進行がゆっくりとしたがんを発見してしまうことを、「過剰診断」と呼びます。こうしたがんの早期発見の研究が実用段階になるまでには、まだまだ年数がかかると予想されます。

（勝俣範之）

用語解説

●マイクロRNA（miRNA）：血液や唾液、尿などの体液に含まれる22塩基程度の小さなRNAのこと。近年の研究で、がんなどの疾患にともなって患者の血液中でその種類や量が変動することが明らかになっています。さらに、こうした血液中のマイクロRNA量は、抗がん薬の感受性の変化や転移、がんの消失などの病態の変化に相関するため、まったく新しい診断マーカーとして期待されています。

第 12 章
ゲノム医療の将来



※がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

Q60 新しいがんゲノム検査としてどのようなものがありますか?

A 新しいがんゲノム検査として、全ゲノム検査、全エキソーム検査、RNA検査などがあります。また、新しいオミックス研究というものがあります。

現在行われているゲノム検査

現在はがんに関する遺伝子だけを網羅的に解析する「がん遺伝子パネル検査」が用いられています。

新しいゲノム検査

ゲノムすべてを解析できる全ゲノム検査や、全エキソーム(ゲノムのうち、タンパク質に翻訳される部分)検査、また、DNAが転写されてできるメッセンジャーRNAの発現量などがわかるRNA検査という技術があります。

がんに関係する遺伝子だけを調べるパネル検査に比べると、全ゲノム検査と全エキソーム検査は得られる情報が多くなりますが、そのぶん時間やコストが多くかかります。またDNA検査とは違って、RNA検査は「融合」というゲノム異常のタイプを検出することが得意である、といった利点があります。今後、技術の進歩によりこれらの検査が臨床的に利用できるようになっていくと考えられます。

オミックス研究とは

遺伝子に関する「ゲノミクス研究」、タンパク質に関する「プロテオミクス研究」、代謝物に関する「メタボロミクス研究」など、がんに関係する生命現象を包括的に解析・解明しようとするこれらの研究を総称して「オミックス研究」といい、近年、盛んになっています。

(池田貞勝・熊木裕一)

用語解説

●がん遺伝子パネル検査:約23,000種類あるヒトの遺伝子の中から、がんに関係する遺伝子だけを一度に調べる検査。

Q61 個々のゲノム情報は、薬剤の開発に生かされますか?

A はい、バスケット試験という方法で生かされます。

がんゲノム検査は治療に生かされているか?

現状では、遺伝子変異がみつかっても治療までたどり着くケースは限られています。がんゲノム検査によってみつかってくる治療薬の候補は適応外の薬剤であることが多く、実際に投与する方法が限られることが主な原因の一つです。

新しい薬剤を開発するための試み

これを解決し、治療の幅を広げようという研究のデザインが考えられています。治療薬の候補がみつかる遺伝子変異は頻度が低いため、従来のような効果を確かめる臨床試験や治験が組みにくいという問題点がありました。

そこで、単一(または同一系統)の遺伝子異常に対応する治療の効果を、がんの種類にかかわらずに調べる方法が考えられていて、「バスケット試験」と呼ばれています。バスケット試験は現在、日本を含め世界的に行われるようになってきており、遺伝子変異に対応する新しい薬剤の開発が期待されています。

HER2遺伝子異常の
バスケット試験

BRAF遺伝子異常の
バスケット試験

(池田貞勝・熊木裕一)

用語解説

- 臨床試験:薬剤の候補物質について、ヒトでの有効性や安全性について調べる試験。
- 治験:厚生労働省から薬剤として承認を受けるために行う臨床試験。
- バスケット試験:単一、または同一系統の遺伝子異常(例えば、HER2遺伝子異常やBRAF遺伝子異常など)に対応する治療の効果を、がん種横断的に調べる試験。

Q62 ゲノム情報を一元的に保管・管理することはなにに役立ちますか?

A 日本人に特有の遺伝子変異に関する情報の蓄積により、がんゲノム診断の質の確保・向上や、新たな薬剤の開発に役立ちます。

海外におけるゲノム情報データベース化の取り組み

ゲノム情報を一元的に保管・管理する海外での取り組みとしては、米国におけるがんゲノムアトラス(The Cancer Genome Atlas; TCGA)や、国際連携による国際がんゲノムコンソーシアム(International Cancer Genome Consortium; ICGC)といった大型がんゲノムプロジェクトがあり、さまざまながんにおいてゲノムデータの蓄積が進んでいます。

日本におけるゲノム情報データベース化の取り組み

日本におけるゲノムデータの集約は、これまであまり進んでいませんでした。ところが日本でも、2018年に「がんゲノム情報管理センター(C-CAT: Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)」が開設されました。この施設で、国内のゲノムデータを一元的に保管・管理することにより、日本人に特有の遺伝子変異に関する情報の蓄積が進み、がんゲノム診断の質の確保・向上が図られることが期待されます。さらに、その情報を共有し、臨床試験や医師主導治験・企業治験などの基盤データとして利活用することにより、新たな薬剤の開発に役立つことも期待されています。

(池田貞勝・熊木裕一)

Q 63 がんゲノム検査はスクリーニングや、術後再発のモニタリングに使えますか?

A 現在研究が進んでいます。

術後再発のモニタリングへの応用

がんゲノム検査をがんの術後再発のモニタリングに使おうという試みは、現在盛んに研究されています。例えば、肺がん手術後に、血液によるリキッドバイオプシーを用いたところ、遺伝子変異の検出がなかった群に比べ、遺伝子変異の検出があった群では有意に再発リスクが高かったという報告があります。

がんゲノム検査のスクリーニングへの応用

がんのスクリーニングに用いる研究は、まだ始まったばかりですが、期待されています。

スクリーニングやモニタリングにはリキッドバイオプシーが適している

標的となるがん組織がまだないスクリーニングや、何回も行う必要のあるモニタリングには、手術や生検検体を用いる検査よりも、体液（血液など）を用いて行うリキッドバイオプシーが適しています。リキッドバイオプシー技術の発展にともない、これらの研究もより進んでいくと考えられます。

（池田貞勝・熊木裕一）

用語解説

●リキッドバイオプシー：内視鏡や針を用いて腫瘍組織を採取する従来の生検とは異なり、血液や尿などの体液を用いて診断や治療効果予測を行う方法。

Q64 今後ゲノム医療が期待される、ゲノムの異常と分子標的薬の組み合わせがありますか?

A ゲノム医療が期待される、ゲノムの異常と分子標的薬の組み合わせはさまざまなものがあり、臨床試験や治験によって効果が確かめられます。

HER2遺伝子異常とHER2阻害薬の組み合わせ

現在、乳がんと胃がんでは、HER2(ヒト上皮増殖因子受容体2型)が活性化している場合にHER2阻害薬(抗HER2抗体など)が保険適用となっています。HER2を活性化させるような遺伝子異常は乳がん、胃がん以外にもみつかっており、そのようながんに対してはHER2阻害薬の効果が期待されます。

遺伝子修復機構異常とPARP阻害薬の組み合わせ

BRCA1/2(Q32参照)という、遺伝子修復機構にかかわる遺伝子に異常がある乳がんに対して、PARP阻害薬(Q32参照)というタイプの薬剤が現在保険適用となっています。また、卵巣がんでもPARP阻害薬は保険適用となっています。乳がんの適応は生殖細胞系列のBRCA1/2異常(遺伝するタイプの遺伝子異常)が対象ですが、体細胞系列のBRCA1/2異常(遺伝ではなく突然変異での遺伝子変異)に対してもPARP阻害薬の効果は期待されます。また、遺伝子修復機構にはBRCA1/2だけでなく、ほかにもさまざまな遺伝子異常がかかわるため、そのような遺伝子修復機構に異常があるがんに対してPARP阻害薬の効果が期待されます。

以上はゲノムの異常と分子標的薬の組み合わせのほんの一部の例ですが、ほかにもさまざまな組み合わせがあります。これらが本当に効果を示すかどうかについては、臨床試験や治験によって確かめられます。

(池田貞勝・熊木裕一)

用語解説

●HER2阻害薬:がん細胞の表面にあるHER2受容体に結合して、がん細胞の増殖を抑えたり、免疫細胞を呼び寄せてがん細胞を攻撃させたりする薬剤。トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1などの薬剤があります。

索 引

か な

あ

悪性黒色腫 …… 17、44、47

い

遺伝カウンセリング …… 55、56、64、67、68、71、72
遺伝子解析会社 …… 66
遺伝子解析キット …… 26
遺伝子検査 …… 28、29、30、48、56
遺伝子検査センター …… 65、66
遺伝子修復機構異常 …… 86
遺伝子情報 …… 17
遺伝子多型 …… 14
遺伝子パネル検査 …… 16、17、28、29、30、58、74
遺伝子プロファイル検査 …… 30
遺伝子変異 …… 23、28、29、31、35、42、44、49、56、68、83、84、85
遺伝子変異量 …… 44
遺伝情報 …… 10、16、34、35、71、72
遺伝性黒色腫 …… 22
遺伝性腫瘍 …… 52、53、54、56、72
遺伝性腫瘍症候群 …… 18、35
遺伝性乳がん卵巣がん症候群 …… 22、46、52、53
遺伝性のがん …… 22
遺伝性非ポリポーシス大腸がん …… 43
イリノテカン …… 26、37

う

ウィルムス腫瘍 …… 22

え

エキスパートパネル …… 67、74
エクソン19欠失 …… 40
塩基 …… 10、11、12、13、14
塩基配列解析装置 …… 29
塩基配列情報 …… 16

お

オミックス研究 …… 82

か

加水分解反応 …… 37
家族性甲状腺がん …… 53
家族性腫瘍 …… 56
家族性大腸腺腫症 …… 22、53
家族性のがん …… 22
活性化自己リンパ球療法 …… 78
活性代謝物 …… 37
がん遺伝子 …… 17、19、47、48、49、62
がん遺伝子検査 …… 17、30、59
がん遺伝子パネル検査 …… 30、54、59、60、61、62、70、82
がんゲノム医療中核拠点病院 …… 58、60、64、70
がんゲノム医療連携病院 …… 58、60、70
がんゲノム解析 …… 29、65、66、67、68
がんゲノム検査 …… 28、31、32、35、36、37、38、64、82、83、85
がん診療ガイダンス …… 74
がんのスクリーニング …… 85
がん抑制遺伝子 …… 17、18、19、53

く

グルクロン酸 …… 37
グルクロン酸転移酵素 …… 37

け

ゲノム検査 …… 36、58、65、82
ゲノム情報 …… 29、35、64、71、83、84
ゲノム情報データベース化 …… 84
ゲノム診断 …… 32、84
ゲノム中核病院 …… 58、64
ゲノムプロファイル …… 61
ゲフィチニブ …… 25、40

こ

抗EGFR抗体薬 …… 26、42
抗体薬 …… 25
抗HER2薬 …… 45
抗PD-L1抗体薬 …… 44
抗PD-1抗体薬 …… 44
個別化医療 …… 26

索 引

個別化治療 …… 20
コンパニオン診断法 …… 28、30、59

さ
殺細胞性抗がん薬 …… 36
散発性大腸がん …… 43

し
シーケンサー …… 29
シスプラチン …… 36
次世代シーケンサー …… 28、29、30、64、66
術後再発のモニタリング …… 85
守秘義務 …… 71
受容体 …… 25、42
消化管間質腫瘍 …… 49
上皮成長因子 …… 42
上皮成長因子受容体 …… 25、26、40、42
上皮成長因子受容体遺伝子異常 …… 26
小分子化合物 …… 25

せ
生殖細胞系列遺伝子 …… 22
生殖細胞系列変異 …… 22、31、35、36、43、56、64
セキュリティ対策 …… 71
全エキソーム検査 …… 82
全ゲノム検査 …… 82
染色体 …… 10、11、13、16、48

そ
臓器非特異的 …… 38

た
体細胞遺伝子変異 …… 32
体細胞変異 …… 23、31、36、56
多遺伝子検査 …… 28
単一遺伝子検査 …… 28

ち
治験 …… 59、61、78、83、84、86
チミジル酸合成酵素 …… 36
チロシンキナーゼ …… 25、40

と
登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム …… 72
ドライバー遺伝子 …… 20
トラスツズマブ …… 25、45、79、86

に
乳がん感受性遺伝子 …… 46

は
バイオインフォマティシャン …… 64、67、68
バイオマーカー …… 26、28、30
バスケット試験 …… 83
パッセンジャー遺伝子 …… 17、20

ひ
非小細胞肺がん …… 41、44
非上皮性腫瘍 …… 49
ヒトゲノム …… 10、12、16、29
ヒト上皮増殖因子受容体2型 …… 25、26、45、86
標準治療 …… 59、62、70

ふ
5-FU …… 36
ファーマコゲノミクス …… 34
ファーマコジェネティクス …… 34
フォン・ヒッペルリンドウ病 …… 22
副作用 …… 26、37、76、77、79
分子 …… 25、26、28、36
分子標的薬 …… 20、25、28、30、31、36、38、40、47、48、49、76、78、79、86

ほ
抱合反応 …… 37

ま
マイクロサテライト …… 38、43
マイクロサテライト不安定性 …… 38、43
マイクロRNA …… 32、80
慢性骨髄性白血病 …… 24、48、49、79

み
ミスマッチの修復 …… 43
ミスマッチ修復遺伝子 …… 18、43
ミスマッチ修復タンパク質 …… 38

索 引

め
メラノーマ …… 17、47
免疫染色 …… 45
免疫チェックポイント阻害薬 …… 38、43、44、78

も
網膜芽細胞腫 …… 22
網羅的遺伝子検査 …… 28

や
薬剤耐性 …… 26
薬物応答 …… 34

ゆ
融合遺伝子 …… 24、41、48

よ
予後因子 …… 35

り
リキッドバイオプシー …… 32、85
リーフラウメニ症候群 …… 22
臨床試験 …… 61、83、86
リンチ症候群 …… 18、22、42、43

アルファベット

A
ABL遺伝子 …… 48
ALK阻害薬 …… 41
ALK融合遺伝子 …… 24、41

B
BCR遺伝子 …… 48
BCR/ABL阻害薬 …… 48
BCR/ABL融合遺伝子変異 …… 48
BRAF遺伝子 …… 42、47、83
BRAF阻害薬 …… 42、47
BRAF変異 …… 42、47
BRAF変異検査 …… 47
BRCA …… 46
BRCA1/2異常 …… 86
BRCA遺伝子 …… 46
BRCA遺伝子変異検査 …… 46

C
CDx がんゲノムプロファイル …… 61、70

E
EGF …… 42
EGFR …… 20、23、25、26、40、42
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 …… 40
EGFR変異 …… 40
ERCC1 …… 36

F
FISH法 …… 45

G
GIST …… 48、49

H
HBOC …… 46
HER2 …… 25、26、45、83、86
HER2検査 …… 45
HER2阻害薬 …… 86
HER2タンパク質 …… 45
HNPCC …… 43

K
KIT変異検査 …… 49

L
L858R点変異 …… 40

M
MEK阻害薬 …… 47
MEN1型・MEN2型 …… 22
MMR …… 38、43
MSI …… 38、43
MSI-High …… 38
MSI検査 …… 43

N
NCCオンコパネルシステム …… 61、62、70
NTRK融合遺伝子 …… 38

O
Oncotype DX® …… 26

P
PARP阻害薬 …… 46、86
PD-1 …… 44、78
PD-L1 …… 44、78
PD-L1発現量検査 …… 44

R
RAS遺伝子 …… 42
RAS変異 …… 42
RNA検査 …… 82

S
SN-38 …… 37

T
TMB …… 44
TRK阻害薬 …… 38

U
UGT …… 37
UGT1A1遺伝子多型 …… 26、37

執筆者一覧（50音順）

荒川 玲子	国立国際医療研究センター病院 臨床ゲノム科
池田 貞勝	東京医科歯科大学医学部附属病院 がん先端治療部
大熊 ひとみ	国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
折居 舞	元・国立がん研究センター 先端医療開発センター
勝俣 範之	日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科
加藤 規弘	国立国際医療研究センター病院 臨床ゲノム科
加藤 容崇	慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット
熊木 裕一	東京医科歯科大学大学院 総合外科学分野
小島 勇貴	国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
後藤 悌	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科
櫻井 晃洋	札幌医科大学附属病院 遺伝子診療科
佐々木 治一郎	北里大学病院 集学的がん診療センター
砂川 優	聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学
角南 久仁子	国立がん研究センター中央病院 臨床検査科
角南 義孝	がん研究会がん研究所 発がん研究部
高島 響子	国立国際医療研究センター研究所 メディカルゲノムセンター
高橋 雅信	東北大学病院 腫瘍内科
武田 真幸	近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門
田嶋 敦	金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野
谷本 梓	金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科
田村 研治	島根大学医学部附属病院 先端がん治療センター
辻村 秀樹	千葉県がんセンター 腫瘍・血液内科
土原 一哉	国立がん研究センター 先端医療開発センター
中島 健	がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部
永橋 昌幸	新潟大学医歯学総合病院 消化器外科
中村 卓郎	がん研究会がん研究所 発がん研究部
細道 一善	金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野
松本 光史	兵庫県立がんセンター 腫瘍内科
吉原 弘祐	新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻遺伝子制御講座
渡邉 淳	金沢大学附属病院 遺伝診療部

※所属は2020年8月時点

がんゲノムネットのQRコード

がんゲノム医療に関するより詳しい情報は、
がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）をご覧ください。

がんゲノムネット（cancergenomenet.jp）では、がんゲノム医療をわかりやすく冊子の内容と並行して解説動画も無料で配信しています。
約5〜10分で医師が大切なポイントをひとつひとつやさしく解説いたします。

非売品

よくわかるがんゲノム医療 Q&A
－あなたの疑問に専門医が答える！－

2020年12月25日　第1版第1刷発行

発　　行 日本臨床腫瘍学会（JSMO）
〒105-0013 東京都港区浜松町2-1-15 芝パークビル6階
TEL: 03-6809-1250　FAX: 03-6809-1138
https://www.jsmo.or.jp/

日本癌学会（JCA）
〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館
一般財団法人国際医学情報センター内
TEL: 03-5361-7156　FAX: 03-3358-1633
http://www.jca.gr.jp/

日本癌治療学会（JSCO）
〒101-0061 東京都千代田区神田三崎町3-3-1 TKiビル2階
TEL: 03-5542-0546　FAX: 03-5542-0547
http://www.jsco.or.jp/jpn/

監　　修 田村研治

編集協力 肺がん患者会（ワンステップ）、乳がん患者会（八番会）
株式会社医科学出版社

©日本臨床腫瘍学会・日本癌学会・日本癌治療学会
〈無断転載を禁ず〉

よくわかるがんゲノム医療

－あなたの疑問に専門医が答える！－