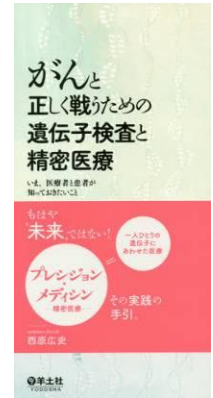


● Dr. 井上林太郎の書籍紹介

がんと正しく戦うための遺伝子検査と精密医療
ーいま、医療者と患者が知っておきたいことー
西原広史著 羊土社 2017年11月初版



はじめに

一部乳がんの分子標的薬ハーセプチン等の例外はあるが、これまでの抗がん剤治療は、大規模臨床試験を参考にして、「経験」を基に薬を選んでいた。理論的でないともいえる。よって、副作用に苦しんだが結果が得られないこともあった。これを克服する新しい方法はないのか。

がんとは、紫外線、喫煙、加齢等により、正常細胞の遺伝子に傷が付き、修復することができなくなり、正常細胞ががん細胞になることから始まる。即ち、がんとは遺伝子の変化(変異)から始まる。だとしたら、遺伝子に注目し、変異を見つけて、それに基づいた治療はできないか。同じ肺腺がんでも、患者さん毎に、遺伝子変化は異なる。

そこで登場したのが、「精密医療」である。カタカナでは、「プレジジョン・メディシン」。precision は、精密、正確、的確と訳される。medicine は医療なので、「個々の患者さんにあった精密で、適切な医療を行うこと」と言ってもよい。

アメリカが先頭となって、世界で始まっている。日本でも2015年頃より準備が始まり、2018年2月厚生労働省は全国11の病院を、「がんゲノム医療中核拠点病院」に指定した(※)。その一つが、著者が所属している北海道大学病院である。連携病院も100病院指定し、本年4月1日より本格的に「精密医療」が始まった。同時に、「先進医療」に指定した。これまで、自由診療であったため、化学療法中の患者さんはその費用も自己負担になっていた。しかし、先進医療になったことにより、検査料のみ自己負担となった。研究費からの補てんもあり、約50万円で受けられる。

今回は、北海道大学病院で行なわれている「プレジジョン検査」を用いた「精密医療」を紹介する。

著者の紹介；西川広史(にしかわひろし)

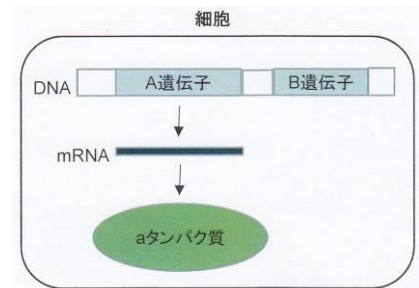
1995年北海道大学医学部医学科卒業。国内外の留学を経て、2015年北海道大学医学研究科探索病理学講座特任教授に就任。世界初のクリニカルバイオバンクを構築。2016年4月からゲノム検査「クラーク検査」を開始、1年間で156名に対し行われた。2017年、北海道がんセンターにがんゲノム医療センターが開設され、センター長に就任。同年7月、検査名も「プレジジョン検査」に改められた。

誰にでもわかる細胞の基礎知識

筋肉が動くのは筋肉細胞のタンパク質が、肝臓が働くのは肝臓のタンパク質が仕事をしているからである。がん細胞ががん細胞たる振る舞いをするのは、がん細胞のタンパク質が悪さをしているからである。タンパク質の設計図は、DNA上の「遺伝子」と呼ばれるところにある(図参照)。

ヒトの細胞には遺伝子が、約23,000個あり、全遺伝子をゲノムと呼ぶ。ある細胞でaタンパク質が必要な場合、aタンパク質の設計図であるA遺伝子が、まずmRNA(メッセンジャーRNA)に転写され、その情報を基に作られる。言い換えれば、aタンパク質のことは、A遺伝子を調べたらわかる。

同様に、がん細胞のbタンパク質のことを知りたかったら、B遺伝子を調べたらよい。因みに、分子標的薬とは、上の例では、bタンパク質(タンパク分子)を標的にして、創られた薬である。



## 誰にでもわかる遺伝子の基礎知識

約 23,000 個の遺伝子の中で、がんの発症に関与していると推定される遺伝子を、「がん関連遺伝子」と呼ぶ。数は、多くても約 400 個と言われている。その中でも重要なものを、「ドライバー遺伝子」と呼び、その遺伝子のみ調べたらよいので、プレジジョン検査では、160 個の遺伝子を調べている。

また、一口にがん組織(がんに侵された臓器)といっても、その中には正常細胞も、遺伝子変異している細胞もある。同検査では、変異している細胞数の%表示もしてある。

### 「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」

がん関連遺伝子は、「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」に分けられる。両者とも、正常細胞にも存在する。がん抑制遺伝子は、名前通りがん化を抑制する遺伝子で、欠失すると細胞はがん化する。がん遺伝子は、正常では、細胞の増殖を調節している。これに変異が起これると、がん化する。但し、1 つの遺伝子の変異、欠失ではがん化は起これず、複数が複雑に絡んでいる。また、ドライバー遺伝子も強いものから弱いものまである。また、弱いものでも、高率に発現していたら強くなる。

## 本書の内容・感想

次に実際の解析報告書を見てみよう(表参照)。

これは 74 歳女性、局部進行膵体部がんの患者さんの「プレジジョン検査」の結果である。まず、遺伝子変異は 5 つ見つかリ、そのうち 2 つ、(4)、(5)は再度検討すると意味がないと診断され、二重線が引かれている。メイジャー変異は(1)KRS、マイナー変異は(2)TP53、(3)SMAD4 遺伝子にあった。その後ろに書いてあるのは、さらに詳しい情報である。この 3 つについて国際的なビッグデータベースで調べると、膵臓がんではよくある変異であったが、有効な治療薬はなかった。次の BRCA2 遺伝子にも変異があったが、左に SNP と書いてある。これは、正常細胞でもよくある変異で、病的意味は低いことを示す。次の、VUS 遺伝子とは、現在、SNP 可否かわからないが、留意しておく遺伝子である。ARID2 と CBLB が該当した。

がん遺伝子変異: 5	変異 (VAF %)	(COSMIC件数 / ClinVar significance / CIVIC evid.level)			
Major変異	(1) KRAS G12D	(44.30%) ( 13470 / Pathogenic / B )			
Minor変異	(2) TP53 H179_S18delinsR	(58.42%) ( A )			
	(3) SMAD4 Y117*	(62.30%) ( B )			
	(4) ERBB2 E759K	( 1 / Benign / A )			
	(5) BRCA2 M784V	(89.20%) ( 1 / Benign / A )			
SNP	ARID2	(41.00%) CBLB	(39.40%) TP53	(33.00%) PANC1	(16.60%)
VUS遺伝子	ARID2	(41.00%) CBLB	(39.40%) TP53	(33.00%) PANC1	(16.60%)
検出されたCNV:					
増幅遺伝子	CDK4	ERBB2			
減少遺伝子	ARID1A	TP53			
検出された融合遺伝子:	N/A				
マイクロサテライト不安定性:	12.5%				
mutation rate:	5.37 SNVs / Mbp (>4%)				
	5.37 SNVs / Mbp				
	5.37 SNVs / Mbp(non synonymous)				

CNV とは遺伝子の数に変異していた遺伝子である。増幅していたがん遺伝子は CDK4 と ERBB2。減少していたがん抑制遺伝子は ARID1A、TP53 であった(※)。また、マイクロサテライト不安定性が 12.5% と低かったので、免疫チェックポイント薬の適応はないことがわかった(※)。

次に、これらの結果から、治療薬を検討することになる。4 つが候補に挙がった。

①CDK4 遺伝子の増幅に関しては、CDK4/6 阻害剤イブランスが、日本ですでに乳がん保険承認されていて、膵臓がんに対しては海外でフェーズ II 臨床試験が行われていた。

②ERBB2 の増幅は HER2 受容体の過剰発現を意味するため、ハーセプチンなどの HER2 阻害剤の有効性が示唆された。膵臓がんでは海外でフェーズ II 試験が行われていた。日本では乳がんや胃がん保険適応になっているが、膵臓がんは適応外である。

③ARID2 の変異、ARID1A の減少に関しては、直接の分子標的薬はないが、この 2 つの遺伝子がコードするタンパク質が DNA の損傷・修復応答に関与するため、それらの機能低下に伴い、従来の抗がん剤(DNA 合成障害性薬剤)の感受性が高くなっていることが予測された。

④ARID1A に関しては、その機能低下により mTOR タンパクへのシグナル伝達経路の活性化が起こるとの報告があるため、日本で既に腎臓がん、乳がん等に承認されている mTOR 阻害薬アフィニトールの有効性が示唆された。これも海外ではフェーズ II 試験が行われていたが、日本では適応外である。

分子標的薬はすべて保険適応外であるため、月額数十万円になる治療費のことを考えるとハードルは高い。③の従来の抗がん剤を軸に検討した。プラチナ製剤はこれまで使用されていなく、エルプラッドは膵臓がん適応があるため、70 歳代で比較的高齢であったが選ばれた。

北海道大学病院で、2016 年 4 月から 1 年間に行った 156 名を解析したところ、その結果は期待を大きく超えるものであった。がんの発症原因となったドライバー遺伝子変異で、特に治療標的として期待される変異を検出した割合は 95%、米国 FDA 承認医療薬または治験薬の情報に関する遺伝子変異を検出した割合は 73%にのぼった。京都大学病院が開発した「オンコプライム検査」でも同様な結果であった。

一人ひとりの遺伝子にあわせた医療「プレジジョン・メディスン—精密医療—」は、もはや未来ではなく、現実のものになりつつあり、政府も早期の保険収載を目指している。

- ※ 「精密医療」、「ゲノム医療」、「がんゲノム医療」という単語があるが、すべて同じと捉えてよい。
- ※ マイクロサテライト不安定性が高いと、高価な免疫チェックポイント薬(オプジーボでは年間約 1,700 万円)が効きやすいといわれている。精密医療は、無駄な使用をなくすことにもなり、医療費削減にも役立つ。
- ※ 報告書の「AROD1A」は誤植で、「ARID1A」である(本書参照)。