

# 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!—

**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

## 目次

巻頭言 ..... 3

### 第1章 ゲノムとは? ..... 9

Q1 ゲノムとは何ですか? ..... 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 遺伝子多型とは何ですか? ..... 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何ですか? ..... 19

Q10 ドライバー遺伝子とは何ですか? ..... 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 分子標的薬とは何ですか? ..... 25

Q15 がんの個別化医療とは何ですか? ..... 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何ですか? ..... 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何ですか? ..... 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何ですか? ..... 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変異とは何ですか? ..... 40

Q27 肺がんにおけるALK融合遺伝子とは何ですか? ..... 41

Q28 大腸がんにおけるRAS変異、BRAF変異とは何ですか? ..... 42

Q29 MSI検査とは何ですか? ..... 43

Q30 遺伝子変異量(TMB)やPD-L1発現量検査とは何ですか? ..... 44

Q31 乳がんや胃がんにおけるHER2検査とは何ですか? ..... 45

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

Q33 悪性黒色腫(メラノーマ)におけるBRAF変異検査とは何ですか? ..... 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何ですか? ..... 48

Q35 消化管間質腫瘍(GIST)におけるKIT変異検査とは何ですか? ..... 49



## Q 1 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G、CとT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となります。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。

## Q 2 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。



## Q 13 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。

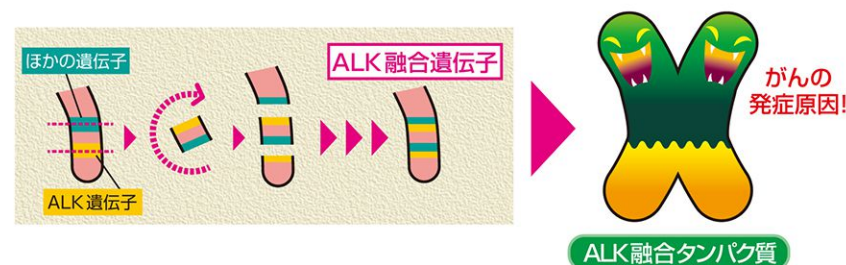
### 融合遺伝子によるがん

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)



## Q 14 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)