



支えあう会

令和元年7月28日 発行

通信

第87号

発行：「α」通信編集部

活動場所（第1日曜日、第3水曜日、第2・4土曜日）

千葉市民活動支援センター（ちばサポ）・他

千葉中央ツインビル2号館9階

事務局連絡先

〒260-0802 千葉市中央区川戸町518-7

FAX:043-308-5744 TEL:090-9317-8488

<http://www.alpha-chiba.com/>

編集・発行責任者：五十嵐昭子（頒価 500 円）

「プレジジョンメディシン」と 「がんゲノム医療」を学ぼう！

佐々木治一郎（北里大学病院集学的がんセンター
北里大学医学部附属新世紀医療開発センター
横断的医療領域開発部門臨床腫瘍学）



佐々木 治一郎さん

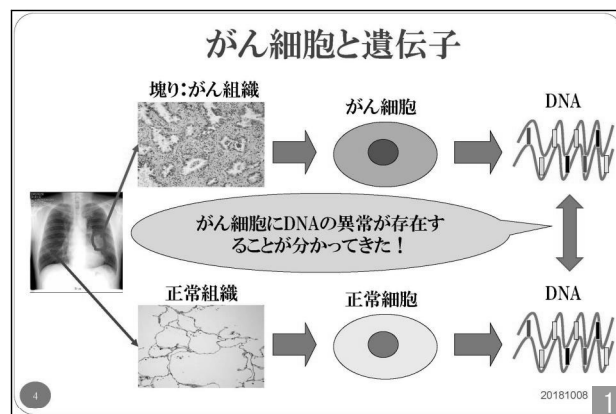
みなさんこんにちは。北里大学の佐々木です。

今日は「1. がんの基礎知識 2. がんの薬物療法総論 3. プレジジョン・メディシンとがんゲノム医療」についてお話します。

がんの基礎知識

はじめに、「がん細胞と遺伝子」ですが、がん細胞に DNA の異常が存在することが分かってきました。なぜ、細胞に遺伝子異常が起こるのでしょうか。われわれは細胞の遺伝子の傷を修復する能力を持っています。だけど修復能力が低下するような状態にあると、この遺伝子の傷が残っていきます。

細胞があって遺伝子があります。この細胞が分裂します。髪の毛とか、皮膚とか、血液を作



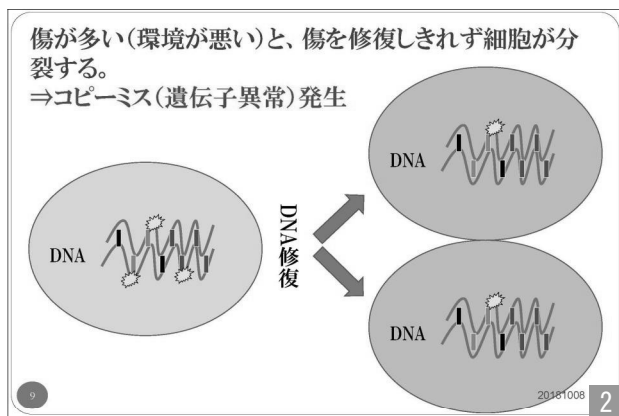
る骨髓、そういった所は、ふつうは、正常な細胞が分裂しています。細胞が分裂する時、遺伝子（DNA）も複製（コピー）されるのです。

が、環境中の様々なものにより DNA には傷がつきます。放射線とか、紫外線とか、たばこの煙とかによって傷がつく。傷がついても、通常は細胞が分裂するときに DNA 修復という機能が働いて、ちゃんと元に戻ります。ところが、環境が悪いと傷が1個じゃ済まないわけですね。いっぱい傷が入るわけです。そこで、修復をいくら頑張っても、1個だけ傷が残るということがありえます。

傷を修復しきれずに、細胞が分裂すると、遺

「プレジジョン・メディシン」と「がんゲノム医療」を学ぼう！ 佐々木治一郎 ----- 1
ゲノム医療の現状について ----- 17
活動についてのご意見をいただきました ----- 18

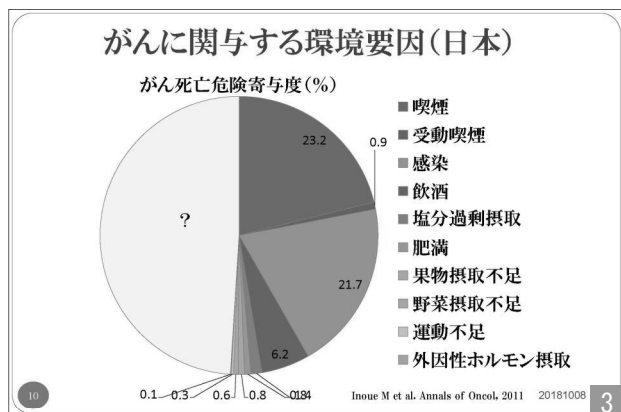
会員の近況 ----- 20
事務局からのお知らせ ----- 21
他団体の催し案内 ----- 25
編集後記 ----- 28



伝子の異常が起こります。これががんに関する環境の問題、リスクです。「がんになりやすいリスク」という言い方をしますが、がんになる確率が少し高くなります。「たばこを吸ってるとがんになる確率が 5 倍になりますよ」とか、「10 倍高くなりますよ」というのはそういう意味です。

図 3 は、最近日本で調べられたがんによる死亡に関係してと思われる生活習慣です。やはり喫煙が一番多くて、受動喫煙まで合わせると 24.1 %。次は感染症です。「半分はまだわかってない」となっていますが、感染症と喫煙だけでほぼ半分です。最近、「がんに罹っても、食べ物を食べれば治る」というような話を耳にしますが、食べ物に関係するのは、あくまでも「罹る」リスクの話で、罹ってしまったから食べ物を食べてそれが治るかという、それはまだわかっていません。というより、たぶんそうではありません。私の長男は赤ん坊でしたが小児がんになりました。だから長男はいないんです。母乳しか飲んでない息子が食べ物でがんになるはずはないですね。そういったことを考えると、食べ物でがんが治るということは考えにくい。

食べ物が偏るとがんのリスクが高くなるということは、環境要因として「肥満」とか、「果物の摂取不足」とか、「野菜摂取不足」とかという事で書かれています。ただ、日本はこの頻度は



非常に低いです。

やはり感染症と喫煙が非常に重要なところで、対策としてはこちらが先だと思います。

がんに関与する環境要因は、男女で違います。男性の方が、圧倒的に喫煙のリスクが高くて 34.4 %、女性は 6.2 %くらいしかない。そもそも男性の方が喫煙率が高いので、そうなります。両方とも同じくらい高いのが感染症です。皆さん感染症でがんの原因になるものを何か知っていますか？

(参加者より) 肝炎。

肝炎ですね。ウイルス性肝炎。B 型肝炎。C 型肝炎。正解です。ほかには？

(参加者より) 子宮頸がん。

子宮頸がん。そうですね。HPV (ヒトパピローマウイルス)。優秀ですね。あともうひとつは胃がんの元になるヘリコバクターピロリ菌も感染症ですね。そういったものが環境要因になります。

ただそういう環境要因を避けても、例えばワクチンを受けて、ヘリコバクターピロリ菌を除菌して、たばこは吸わない、アスリートのようなストイックな生活を送っていても、やはりがんになる人はいるわけです。どうしても遺伝子の傷を修復をする力が落ちる状況があるということが言われています。これはもう神様しかわからないですね。

この遺伝子の傷を修復をする力が落ちる原因として、1 番は何だと思いますか？

(参加者より) ストレス。

ストレス。それは最近否定されました。以前は、傷を修復する力が落ちる原因として、ストレスを入れていたのですが、最近の論文で「ストレスは遺伝子修復には関与しない」と発表されました。ストレスが、いろいろなほかの病気の原因になったり、ストレスが原因で体力が落ちて修復能力の低下に関係するという事は考えられますが、ストレスが直接的に遺伝子修復酵素の力を落とすという事はありません。

遺伝子の傷の修復が低下する原因

●慢性の炎症が存在する場合

⇒慢性肺炎:膵臓癌、慢性肝炎・肝硬変:肝臓癌、萎縮性胃炎:胃癌、慢性閉塞性肺疾患(COPD):肺癌

●加齢

⇒年齢とがんの罹患率は相関

●体質(遺伝する場合もある)

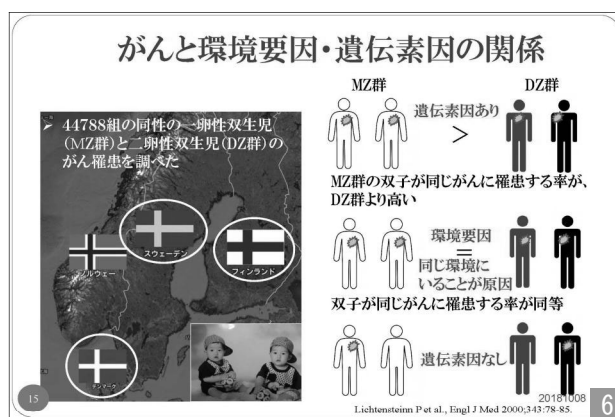
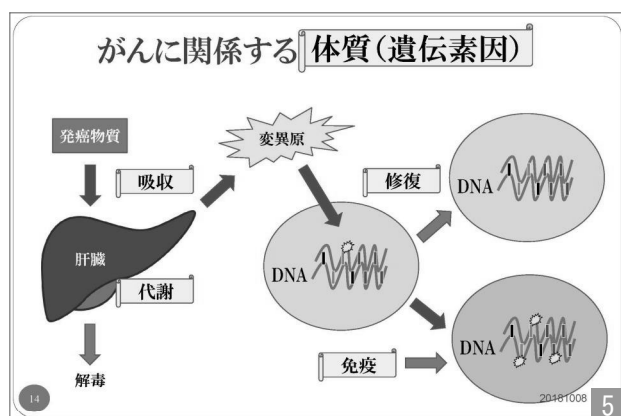
修復能力の低下の一番の原因は、「加齢」です。歳を取るということは遺伝子の修復の力を落とします。今日、人生経験豊かな方もちらほらいらっしゃいますが、人生経験が豊かになればなるほど、DNA の修復力は落ちてきます。だから平均寿命が延びるとがんの死亡は増えるのです。これもやはりある程度、運命的なものなのです。

原因のもう一つに、「慢性の炎症が存在する場合」があります。慢性膵炎はある程度膵臓がんの原因になると言われていますし、慢性肝炎、ウイルス性肝炎は肝硬変から肝がんが出てくると言われていますし、ヘリコバクターピロリ菌が慢性の胃炎を起こし、そこからがんができると言われています。たばこも、直接肺がんを起こすというよりも COPD（慢性閉塞性肺疾患）のような慢性の気道の炎症を起こし、そこからがんができる。慢性の炎症が存在すると活性酸素が出てきて、「DNA 修復の力が落ちる」というふうに言われています。「DNA の傷も増える」という意見もあります。

遺伝する体質（遺伝素因）

それから最後が体質です。これは年齢とは関係がありません。生まれながらにして持つ体質。これは残念ながら遺伝します。お酒を飲んで顔が真っ赤になる人はアルコールを代謝する力が赤くならない人より弱いわけですね。そういったものが体質になります。

体質というのは、医学的には遺伝素因といえます。受け継がれていくものですね。具体的にどんなものがあるかという、例えば、発がん性がある食べ物で有名なのは青カビが生えたピーナッツです。青カビが生えたピーナッツを食べると、カビごと分解されて腸管で吸収されます。吸収する力というのは体質なんですね。吸収しやすい人と、吸収しにくい人、食べても食べても太らない人が中にはいますが、これがひとつの体質になります。



カビが生えた、いわゆる発がん性のあるピーナッツを吸収する力がある人が食べたとなると、腸で吸収された栄養は必ず肝臓を通り、肝臓で代謝といって解毒されます。代謝というのは酵素で分解することです。いろんな毒物を解毒してくれるんです。

このカビが生えたピーナッツの中から遺伝子に傷をつける変異原というものができてきます。吸収力が弱く肝臓で解毒されにくい人は、この変異原が DNA にくっついて傷を付けるわけです。この DNA を修復する力が DNA 修復酵素です。これも体質です。残念ながら修復できなかったとなると、がん細胞ができてきてしまいます。

細胞に遺伝子異常が蓄積して異常な細胞ができた場合、それを排除する力としてわれわれは免疫を持っています。免疫も体質の一つです。先天性免疫不全症候群というかなりの難病があります。生まれながらにして免疫がない子供ですね。感染症にも弱いのですが、がんもできる。この免疫というのは非常に重要な体質ということになりますね。

体質は受け継がれていき、変えられません。年齢も変えられない。だから DNA を修復する力というのはなかなか変えられないんですね。そうするとリスクを下げるには「環境を良くしたらいいのでは？」という話になってくるわけです。この環境と遺伝素因＝体質と、どちらががんにより影響をあたえているのかという研究があります。この研究は素晴らしいので、紹介したいと思います。

双子の研究です。これはスカンジナビア三国、フィンランド、スウェーデン、デンマークの 3 カ国で約 4 万 5000 組の双子を集めてやった研究です。2 万数千組が一卵性双生児。一卵性双生児は同性です。二卵性双生児というのは兄弟が同時に生まれるわけで、男・女という場合があります。ここでは、二卵性双生児の場合は同性に限っています。4 万 5000 組の同性の双子、

がんと環境要因・遺伝素因の関係

- ▶ 双子が同じがんになりやすいがん腫: 胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、前立腺癌
- ▶ 前立腺癌、大腸癌、乳癌は遺伝素因があると考えられた
- ▶ 3つのがんの遺伝素因はそれぞれ42%、35%、27%でそれでも環境要因の方が大きい
- ▶ 胃癌、肺癌は遺伝素因より生活環境が同一であることが原因(遺伝素因の影響がほとんどない)

Lichtenstein P et al., Engl J Med 2000;343:78-85.

- ▶ 遺伝素因が極めて大きいがんがみつかった
⇒ 家族性腫瘍(がん)・遺伝性腫瘍(がん)

20181008

7

一卵性双生児と二卵性双生児。遺伝子を考えてみてください。二卵性双生児は約半分くらいが同じ遺伝子です。一卵性双生児は、全く遺伝子は同じです。双子は同じ環境で育ちますので環境要因は同じと考えることができます。

双子の両方に同じがんができれば双子にできやすいがんということになります。でも双子にできやすいがんは、いっしょに住んでいるからそのがんになったのか、遺伝子が同じだから、そのがんになりやすいのか、というのがわかりません。そこで、一卵性と二卵性を比べることにしたのです。一卵性双生児に同じがんができる確率が、二卵性双生児に同じがんができる確率より高ければ、遺伝子＝体質が似ているからできたということになる。ところが、一卵性双生児にも、二卵性双生児にも同じ確率でそのがんができれば、環境のほうが重要だということになる。

この研究でわかったことは、双子が同じがんになりやすいのは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、前立腺がんの五つでした。二十いくつのがん腫を調べたのですが、明らかに双子の両方にがんができるというのは、この五つが目立っていたということです。

そうするとこれらは遺伝素因・体質が似ているからか、環境が重要なのかということになります。前立腺がんと大腸がんと乳がんは、一卵性双生児の方が、そのがんになりやすかった。遺伝子がより近い一卵性双生児の方が、なりやすかったということは、そのがんには遺伝素因がある、つまり体質が影響していることがわかりました。

逆に、肺がんと胃がんは一卵性も二卵性も同じくらい罹ったんですね。ということは肺がんと胃がんはあまり体質には関係ないということです。

がんの原因は、一番多いのがたばこで、二番目が感染症でした。たばこでできてくるので有名なのが、肺がんですよね。それから胃がんは

ヘリコバクターピロリ菌です。ヘリコバクターピロリ菌は井戸水がだいたい感染源ですので、家族内感染があり同じ水を飲んでいて感染したと考えられます。そういったことから、これは遺伝素因より環境が同一であることが原因と結論づけられました。

遺伝素因が影響している、前立腺がん・大腸がん・乳がんの遺伝性の強さがどれくらいかをコンピューターで計算すると、前立腺がんが42%、大腸がんが35%、乳がんが27%という結果です。体質が関与している大きさが一番高く42%だったということは、がんの原因の過半数は環境要因によるということになります。ですから環境は大事だと、それから遺伝素因もがんの原因には少なからずあるものがある、ということが分かってきました。

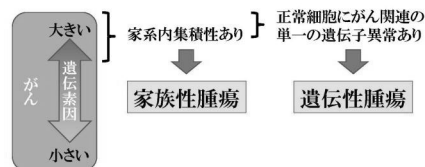
こういう研究で、遺伝素因が極めて大きながん、つまり家系の中で非常に多発するがんというものがわかってきました。そういうものを「家族性腫瘍・遺伝性腫瘍」と言います。

ここはわかりにくいので少し解説します。同じ家系の中にがんが多発することを「家系内集積性がある」と言い、「家系内集積性がある」がんのことを「家族性腫瘍」と言います。原因はともあれ、あの家系には「おじいちゃんもおばあちゃんも息子も娘も孫も、同じ乳がんにかかるよね」というようなのが家族性腫瘍です。原因は分かりませんでした。ところが最近、原因を調べることができるようになったんですね。それは、「遺伝子の異常」です。「遺伝子の異常が家系として見ついている」という場合が、「遺伝性腫瘍」になります。

さきほどの双子の研究から、胃がんや肺がんのように、双子にはできるんだけど遺伝素因が少ないがん、前立腺がんや大腸がんのように遺伝素因がある程度大きいがんがあるということがわかりました。その中で家族内に集積性があるというのが「家族性腫瘍」、その中で遺伝子異常までわかっているものが「遺伝性腫瘍」と

家族性腫瘍と遺伝性腫瘍

- がんが家系内に多発することは古くから知られている。
- がんが家系内に多発すること＝がんが家系内集積性がある
- 家系内集積性があるがん＝家系内集積がん/家族性腫瘍
- 家族性腫瘍のうち、腫瘍を持つ患者の正常細胞にがん関連の単一の遺伝子異常有る＝遺伝性腫瘍



17

20181008

8

遺伝性腫瘍症候群一覧(代表的なもの)

遺伝子	染色体	機能	遺伝性腫瘍症候群	非遺伝性腫瘍
MSH2	2p21	DNAミスマッチ修復	リンチ症候群	大腸癌、子宮内頸癌
MLH1	3p21	DNAミスマッチ修復	リンチ症候群	大腸癌、子宮内頸癌
APC	5q21	シグナル伝達	家族性大腸腺腫症	大腸癌、胃癌、肝臓癌
RET	10q11.21	シグナル伝達	多発性内分泌腫瘍症II型	肺癌
PTEN	10q23.3	酵素(蛋白ホスファターゼ)	カウデン病、 バヤナン・ゾナタ症候群	神経膠腫、前立腺癌
WT1	11p13	転写・細胞周期制御	ウィルムス腫瘍	ウィルムス腫瘍、腎芽腫
MEN1	11q13	転写制御	多発性内分泌腫瘍症I型	膵内分泌腫瘍、副甲状腺腫
CDK4	12q13-q14	細胞周期	家族性黑色素	悪性黑色素、乳癌
BRCA2	13q12-q13	DNA修復	遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	網膜芽細胞腫、肺癌
RBI	13q14.2	転写・細胞周期制御	家族性網膜芽細胞腫	全がんの50%程度
TP53	17p13.1	転写・細胞周期・細胞死制御	リフラウニ症候群	神経線維腫症II型
NF1	17q11.0	シグナル伝達	神経線維腫症I型	神経線維腫、悪性黑色素
BRCA1	17q21	二本鎖DNA切断修復	遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	乳癌
NF2	22q12	細胞接着	神経線維腫症II型	聴覚神経、神経鞘腫

ということになります。この言葉のニュアンスを覚えておいてください。あとで、ゲノム医療に関係してきます。

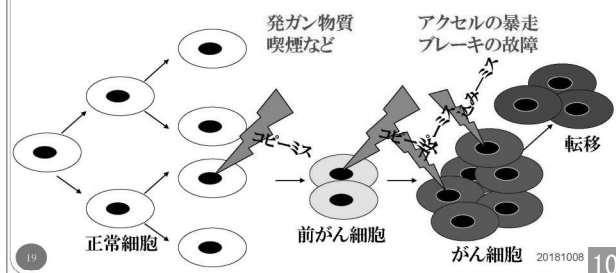
家族性腫瘍の中で、遺伝子の異常がわかっているものはこんなにあります。ちょっとだけ解説すると、例えば、リンチ症候群という名前が付いていますが、大腸がんが起こって来ます。これは DNA を修復する酵素が元々家系的に弱いタイプの遺伝子を持っているんです。遺伝子変異が起こると修復されずに残っているわけです。

多段階発がん仮説

われわれの中に起こってくるがんは、環境要因で起こってくるがんの方が多いんです。二十いくつのがんを調べて、双子に起こったのが五つしかありませんでした。そのうち遺伝素因があったのがわずか三つです。ほとんどのがんは、環境とかいろいろな原因で遺伝子に傷が入って、そこからがん細胞が生まれてきたということになるわけです。しかし、最近わかってきたことは、がんが発生するのはたった 1 個の遺伝子異常ではないということです。いろんな原因で、1 個の遺伝子異常が起こると細胞が増えやすくなるんです。細胞分裂の回数が増えたと、余計読み間違いが起こりやすくなって、次の遺伝子異常、次の遺伝子異常が生じ、だいたい 3 個から 4 個のコピーミスが積み重なってがんができてく

多段階発がん仮説

がんが発生・進展するには、1つの遺伝子異常のみでは不十分であり、多段階における複数のコピーミスの蓄積が必要である。



ると言われています。これを「多段階発がん仮説」と言います。

一番有名なのがポリープからできてくる大腸がんですね。ポリープから、前がん細胞、さらに遺伝子異常が加わるとがんになるので、ポリープもある程度大きくなったら取りましょうということになるわけです。

細胞の癌化・悪性度増加に重要な遺伝子

●がん遺伝子 (oncogene)

＝正常の細胞においては、細胞増殖機能に関与し、がん細胞においては、その働きを活性化することで細胞増殖を促進する遺伝子群：Ras, Src, Myc, c-KIT, HER2, EGFR etc.

●がん抑制遺伝子 (suppressor oncogene)

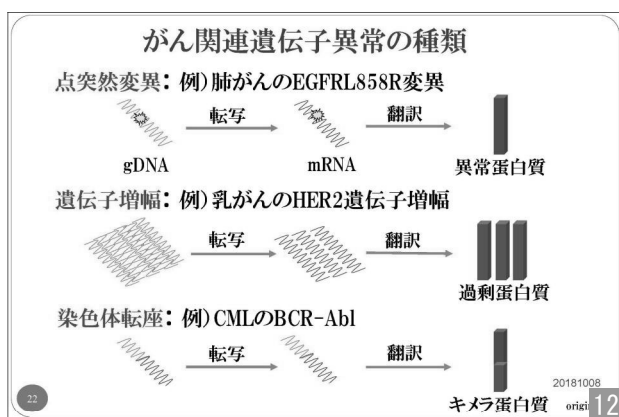
＝正常の細胞においては、細胞増殖を抑制し正しい細胞死を誘導する機能に関与し、がん細胞においては、不活性化することで細胞増殖停止や細胞死を誘導できなくなる(むしろ阻害する) 遺伝子群：p53, Rb, etc.

われわれの身体にとって、どこの遺伝子に異常が起こると都合が悪いのか、ということがわかっています。それは“がん遺伝子”か、“がん抑制遺伝子”です。がん遺伝子というのは、正常な細胞が 1 個から 2 個に分裂するときに働いている遺伝子で、必要な遺伝子なんです。そこに遺伝子異常が加わると、どんどん増やそうとして止まらなくなるわけです。がん遺伝子に傷が入ってしまうと前がん病変になったりがんになったりします。

一方、正常な細胞が増えすぎないようにコントロールしている監視役の遺伝子を、がん抑制遺伝子と言います。このがん抑制遺伝子に遺伝子異常が起こるとブレーキが効かなくなってしまうので、細胞がどんどん分裂し、コピーミスが起きやすくなります。がん抑制遺伝子に傷が入っていくと、がんがでやすくなるということになります。

話が少し戻りますが、遺伝性腫瘍に関係している遺伝子というのは、実は、ほとんどはがん抑制遺伝子なのです。つまり遺伝性腫瘍の患者さんの家系は、がん抑制遺伝子に元々変異を持っている家系だったわけです。だからブレーキが 1 個壊れているまま、つまりがんになりやすい体質でずっと生活していたことになります。

今、遺伝子の話をしましたが、皆さんの身体は遺伝子ではできていません。皆さんの身体を作っているのはタンパク質です。遺伝子がコードしているのは、タンパク質を作っているアミノ酸なんです。遺伝子はアミノ酸をコードしていて、それが集まってタンパク質を作るわけです。つまり遺伝子というのはタンパク質の設



計画なのです。ですからここに遺伝子の異常が入ると、異常なハイブリッドのタンパク質・キメラタンパクができたり、たった1個のアミノ酸が違うだけで全く性質の違うタンパク質ができたり、あるいは、遺伝子増幅といって、正常な遺伝子がいっぱい染色体の中に重なってしまい、正常なタンパク質が過剰に出たりするといったようなことが起こってきます。

その中で、多段階発がん仮説を覆すような遺伝子が見つかりました。1個だけのがん遺伝子異常でがんになってしまうというものが見つかったのです。それを「ドライバーがん遺伝子」と言います。

この「ドライバーがん遺伝子」の働きを、どうやって証明するかというと、正常の細胞に、遺伝子工学の方法で、この遺伝子異常を入れ込みます。そして、その正常細胞がそれだけでがん化するかを調べる。そうすると、こういう遺伝子は1個だけの遺伝子異常でがん化します。転移する能力を持ちます。そういうふうにして証明されていくのですね。

ここまでの所のまとめです。後でまた忘れた時に読んでみてください。

がん細胞と遺伝子異常 整理しま〜す!

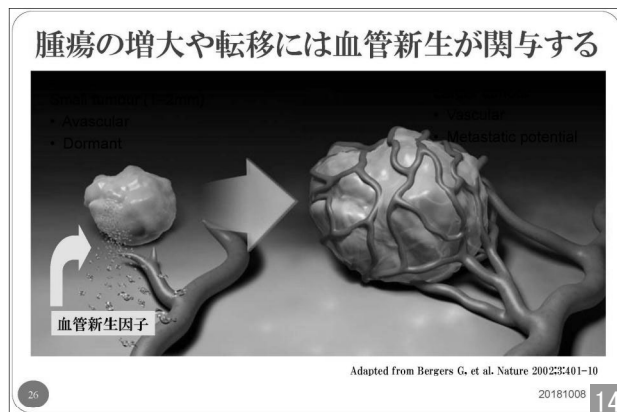
- がん細胞は正常細胞に遺伝子異常が生じて生まれてきます。
- がん細胞は子孫に受け継がれません(母体を変えて生存できません。例え親子で肺癌に罹患しても、それぞれの肺癌は別個のものです。)
- がん細胞の遺伝子異常の大部分は環境要因によって生じます
- がん細胞の遺伝子異常のしやすさは遺伝する場合があります
- がん細胞が生まれるのに都合の良い遺伝子異常を、正常細胞があらかじめ持っている場合があります、そのような状況で生じた腫瘍を「遺伝性腫瘍」と呼びます。
- 正常細胞ががん細胞に転化するには、遺伝子異常が蓄積して生じます(多段階発がん)
- 1個だけの強力な遺伝子異常でがん化する場合もある(ドライバーがん遺伝子異常)

20181008 13

がん細胞の増え方

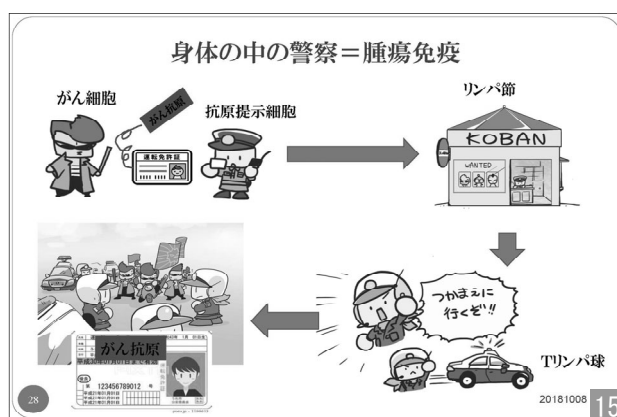
私はがん細胞をいつも暴走族に例えるようにしています。アクセルをふかす(どんどん増え

る)。ブレーキを壊す(増えるのを止めない)。暴走族はコンビニとかにたむろして民家にはみ出したりして迷惑をかけるし(浸潤)、千葉の暴走族が東京まで進出して支部を作るということもあるかもしれない(転移)ですね。それで、資金が必要になってくるので、がんの場合は栄養と酸素を取り込むのに血管を呼び込んできますし、それから身体の警察は免疫ですが、免疫から逃げる。こういう特徴をがん細胞は持っています。



実際にがん細胞が2mmくらいの大きさになると、周りに血管新生因子というのを出して正常な血管を呼び込んで、こういうふうに自分を養わせるのですね(図14)。

警察から逃げるメカニズムというのは、先ほどご紹介したように本庶先生が解明されました。暴走族(がん細胞)がいると警察が働きます。警察というのは、交番にいる巡査さんで免疫学的には抗原提示細胞と言います。身体の中の交番はリンパ節ですね。巡査さん(抗原提示細胞)は交番(リンパ節)から巡回して、暴走族(がん細胞)を見つけるわけです。見つけると、警察は職務質問をしますよね。職務質問で悪いやつ(がん抗原)だとわかると、交番(リンパ節)に戻って、直接、機動隊(Tリンパ球)に連絡します。指令を受け取った機動隊(Tリンパ球)は、急に活性化し、元気になって白バイに乗って悪いやつ(がん抗原)をみつけて、暴走族(が



ん細胞)をやっつけるということになります。

当然この巡査さんも機動隊も、正常な組織は攻撃せずに守らないといけないですね。この正常な組織を守るメカニズムが、“免疫チェックポイント”です。ここは理解しておいてください。 “免疫チェックポイント”というのは正常な細胞に備わっている自分自身を免疫の攻撃から守るために必要なシステムです。

がん細胞は、暴走族みたいな格好を止めて、職務質問を逃れるという術を持っています。ですから、巡査さん(抗原提示細胞)が、「嫌疑なし」とすると、機動隊(リンパ球)にシグナルが伝わらないということがあるのです。でも、最近の研究で結構、巡査さん(抗原提示細胞)が頑張っているということがわかったのです。ですから、どんなにサラリーマン(正常細胞)みたいな格好していても、ちゃんと暴走族(がん細胞)だと見破ってくれて機動隊(Tリンパ球)に教えてくれるんですが、機動隊(Tリンパ球)が、暴走族(がん細胞)の所に行ったときは、この暴走族(がん細胞)が「署長の息子だから見逃す」という免罪符みたいなものを出すことがあるんです。

がん細胞が出す「PD-L1」という免罪符を、リンパ球側でうけとる分子が「PD-1」で、本庶先生が見つけれました。それでがん細胞が攻撃されなくなる、ということがわかったんです。つまり、「免疫チェックポイントを利用してがん細胞が免疫から逃れている」というのがわかったので、ここをどうにかしてやればいいということでお薬ができてきた。

がん細胞はこういう特徴を持っているということを知っておいてください。



がん薬物療法総論

がんの治療というのは、三大療法(薬物療法、手術療法、放射線療法)ですが、緩和ケアもいっしょにやるというのが今のがん治療です。

がん薬物療法の目的

目的	がん化学療法の呼称	代表的な対象がん腫
根治	集中治療的化学療法	白血病、胚細胞腫瘍
根治の補助	術前・術後補助化学療法 化学放射線療法	局所進行食道癌限 局型小細胞肺癌
延命とQOLの維持・向上	姑息的化学療法	IV期肺癌、IV期大腸癌

がん薬物療法の目的に、お薬だけでがんを治すという場合があります。白血病とか胚細胞腫瘍などの腫瘍がこれにあたります。

多くの固形がん、肺がんとか大腸がんなどの場合は、薬物療法の目的の一つは延命になります。これは「治せない。できるだけ今の状況を維持する」という場合です。

それからもう一つは根治の補助というものがあります。手術に補助したり、放射線に補助したり、というのが薬物療法の目標になるのです。

今、薬物療法の種類と言え、教科書的には図18の3種類になります。「殺細胞性抗がん薬」という、いわゆる抗がん剤と、ホルモン剤などの「内分泌療法薬」と、「分子標的治療薬」になります。

今、免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法薬は、教科書の中では一応分子標的治療薬に入っていますが、免疫療法薬は今後増えてくるので、来年くらいに分かれてくるかもしれません。

がん薬物療法薬の種類

種類	代表的な作用機序別分類	代表的な薬品名
殺細胞性抗がん薬	アルキル化薬、代謝拮抗薬など	シクロフォスファミド、シスプラチン、ゲムシタビンなど
分子標的治療薬	キナーゼ阻害薬、血管新生阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬など	ゲフィチニブ、ペバシズマブ、ニボルマブなど
内分泌療法薬	抗エストロゲン薬、抗アンドロゲン薬など	タモキシフェン、フルタミドなど

殺細胞性抗がん薬

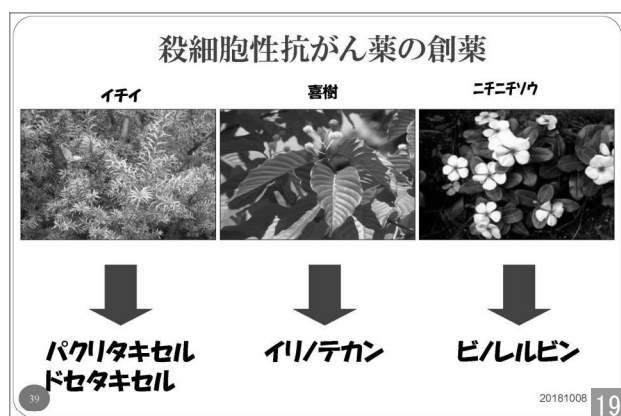
今日は、「殺細胞性抗がん薬」の話は、分子標的治療薬を理解してもらうために対照として出しますので、簡単にお話します。

元々が「殺細胞性抗がん薬」は毒ガスから生

まれたのですが、植物から抗がん剤の元になるものを探てこようということになったのです。それで、イチイの木から採ったり、喜樹という中国の木から採ったり、マダガスカル島のニチニチソウから採ったりしたものが、正常細胞は生き残るががん細胞は殺す、という物質であることがわかり、実際に使われているお薬になりました。

がんと告知を受けたときに、抗がん剤のイメージが悪くて、それより天然のカビから採ったアガリクスとか、海藻のネバネバ成分フコイダンがいいと言っていた方がいましたが、抗がん剤の中にはすでに植物から採られていたものもあるんです。

お薬は、成分も含めてエビデンスのある、効果がわかっているものを使っていたきたいと思います。

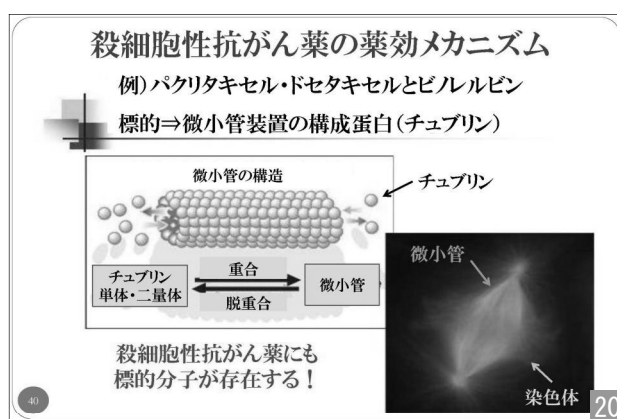


【動画】

がん細胞を増やしました。ここにイチイの木から採れたパクリタキセル、タキソールと言いますが、これをかけます。どうなるか見てみましょう。多くの細胞が丸くなるんですが、丸くなったまま、分裂できなくなるので、グチュグチュグチュと死んでいきます。これが抗がん剤でがんが死ぬときです。

このイチイの木から採れたパクリタキセル・ドセタキセルというお薬やニチニチソウから採れたビノレルビンは、がん細胞が分裂するのを阻害するんです。丸くなって分かれようとするところを阻害する。

その理屈もだんだんわかってきました。細胞が二つに分かれようとするとき、染色体をそれぞれの細胞の方に引っ張って二つに分けるんです。その引っ張っていく紐状のものを「微小管」と言います。微小管を作るタンパク質を「チューブリン」と言います。チューブを作るからチューブリンです。このチューブリンに、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンがそれぞれくっついて、これを働かなくするんですね。だか



ら細胞が丸くなったまま、分かれよう分かれようとしても分かれられなくて死んでいく、ということがわかっています。

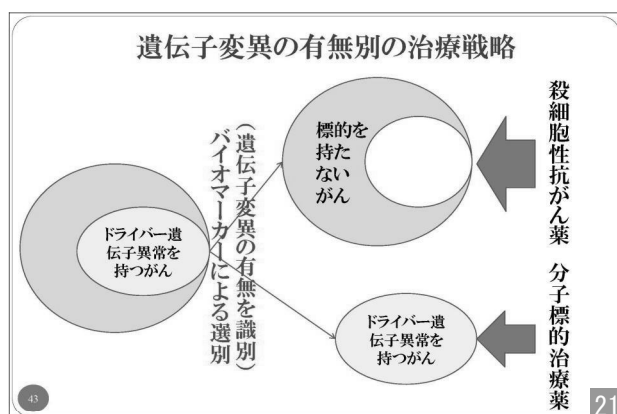
つまり、実は「殺細胞性抗がん薬」にも標的があるんです。ただこの標的というのは、がん細胞だけではなく正常細胞にもあるので、髪の毛が抜けたり、白血球が減ったりするわけです。こういう副作用が「殺細胞性抗がん薬」にはあります。

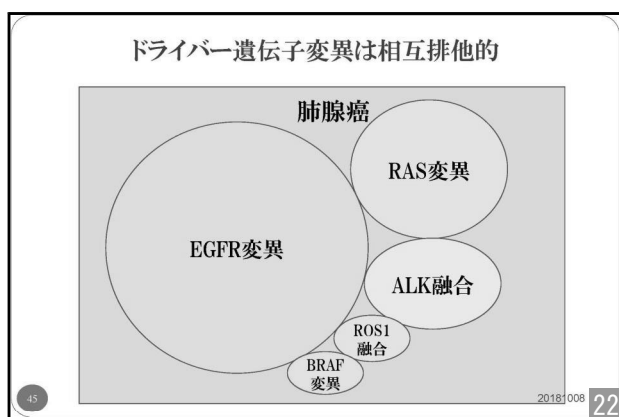
分子標的治療薬

今日のお話の中心、ゲノムに関係しているお薬というのは「分子標的治療薬」です。「分子標的治療薬」のハーセプチンというお薬が生まれた時のことを映画にした『希望の力』という映画があります。なかなかドラマチックな映画ですので、ぜひ、見ておいていただけたらと思います。

「分子標的治療薬」は、先ほどの「殺細胞性抗がん薬」と作り方が違って、がん細胞を徹底的に調べて、目印になる部分を見つけて、それをたたこうというコンセプトのお薬です。遺伝子とかタンパク質で、がん細胞特有の標的分子が、調べられるようになったんですね。

遺伝子変異が調べられるようになってきて、ドライバー遺伝子異常という目印を持つかがわかるようになりました。その目印を持つ





ているがんには分子標的治療薬を使いましょう、目印を持っていないがんには殺細胞性治療薬を使いましょう、というような治療戦略に変わってきています。

それを具体的に実際にガイドラインで実行しているのが肺がんです。肺がんは、最初に遺伝子変異を調べましょうとか、タンパク質の発現を調べましょうと書いてある。それによって治療法が変わってくるのです。

遺伝子変異というのは、ドライバー遺伝子異常のことですが、ドライバー遺伝子異常は一つのがんに1個（1種類）あると同時に2個（2種類）以上は無いんです。図22の大きさは頻度を現していますが、例えば肺線がんの中で、日本人の場合、3～4割はEGFRの遺伝子変異を持っています。そして、100人にだいたい15人くらいがRAS遺伝子変異を持っていますが、残念ながらこれにはまだお薬ができていません。それから100人にだいたい5人くらいがALKの異常をもつ。そういうふうに遺伝子異常があるので、遺伝子を調べて、それに合うお薬を使いましょうということになっています。

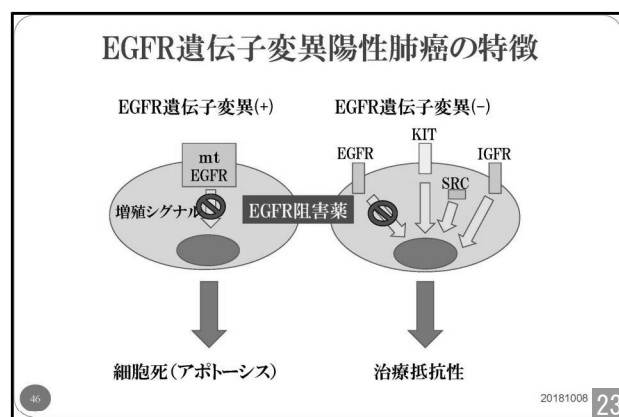
このEGFRにしてもALKにしても、細胞が増えるときに活躍する遺伝子なので、それをブロックしたら増えるのが止まることは分かるけど、死ぬということまではあまり予想できなかったんです。最初にゲフィチニブというEGFR阻害薬を使う時に薬屋さんから「小さくはなりませんから」と言われていました。ところがです。この薬を使うと、すごくがんが小さくなる場合がある。がんが死ぬんですよ。それでいろいろ考えたんです。

なぜ、ドライバー遺伝子という、元々細胞を増やす遺伝子を止めると、細胞が死ぬのか。これは私のオリジナルの理論なんですけど、直営店と百貨店理論です。

ブランドのプラダを例に説明します。ドライバー遺伝子異常を持っているがんというのは、いわゆるブランドの直営店なんです。プラダの

直営店。煙草を吸う人に起こるようながんというのは、煙草の煙のせいで、遺伝子異常が蓄積してきている。遺伝子異常が結構いっぱいあるわけです。そういう人は百貨店なんです。つまり、百貨店には、プラダ以外にコーチもあるし、フェラガモもあるんです。今、ここでドライバー遺伝子（プラダ）が見つかった。「プラダ、潰さんとあかん」ということでプラダを潰します。と、直営店は倒産しますよね。ところが、百貨店はプラダがなくなっても、コーチとフェラガモだけでも生き残るんだけど、さらに、ここをヴィトンに変えたりして生き残っていくんです。こういうしたたかさを持っています。分子標的薬は、ドライバー遺伝子異常に効くので、逆に言うと、ドライバー遺伝子異常がない人は、分子標的薬を使っても全く効きません。分子標的薬は、効く人と効かない人がはっきりしています。

今のプラダの直営店の話を難しく描いたら図23になるんです。EGFR遺伝子変異がある時は、そこを阻害してやると、増えないだけでなく生きながらえず、死んでしまう。けれど、EGFR遺伝子変異がないときは、ほかのシグナルで生き残るということになります。

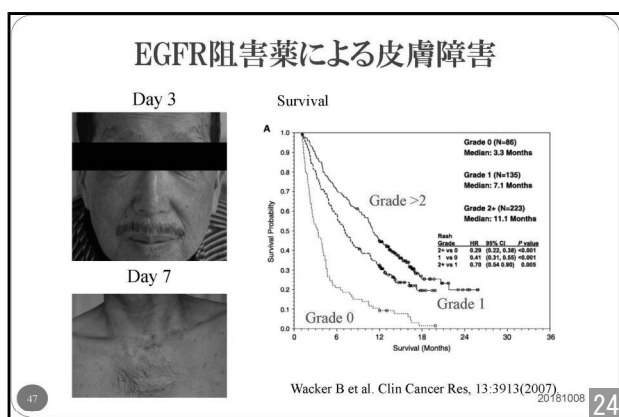


【動画】

先ほどのドライバー遺伝子変異があるがんを分子標的治療薬で殺すとどうなるか。さっきタキソールで1回殺してみました。今度は、分子標的薬で、この細胞を殺すとどうなるかというのを見てみます。一瞬ですから見ててください。

こんな感じです。あっという間に死んでしまいます。これは劇的です。実際、患者さんでもそうです。劇的に小さくなります。がんはドライバー遺伝子にずっと依存して生きてるので、ぱっと攻撃すると、ぱたっと倒れてしまいます。そういったことが実際に目で見てわかります。正常な細胞の中に残ったがん細胞は全部マクロファージという清掃やさんが掃除します。

しかし、皮膚のようにEGFRが働いている臓



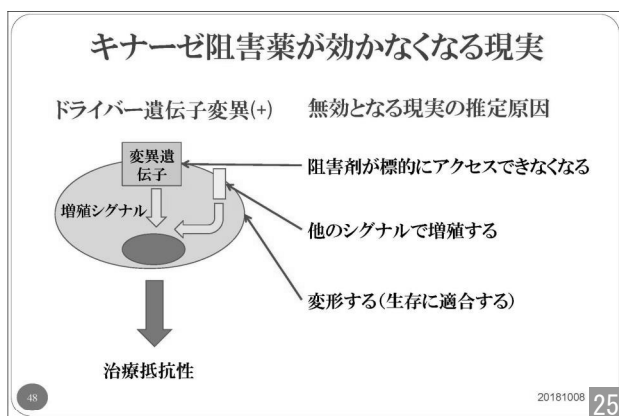
器があって、そういったところに副作用が出るんです。しかし、肺がんの場合は、髪の毛が抜けたり、白血球が下がったりということはないことが多いです。血液がんの場合は違います。

分子標的薬に耐性ができる仕組み

ただ、このお薬で、がんは死ぬんだけども治らないという問題があります。やっぱり生き残っていく。生き残ってくるメカニズムもわかってきました。一つはお薬が最初のように、標的にくっつけなくなるメカニズムが働く。それから、プラダの専門店だったんだけど、コーチを仕入れるようになるというように、他のシグナルで動き出すということがあります。もう一つは、さっきはバッグ屋さんだったのに、靴を売のに変わるんです。つまりお店自体を変える。非小細胞肺がんだったのに小細胞がんになるんです。そういったことが起こると推定されていました。

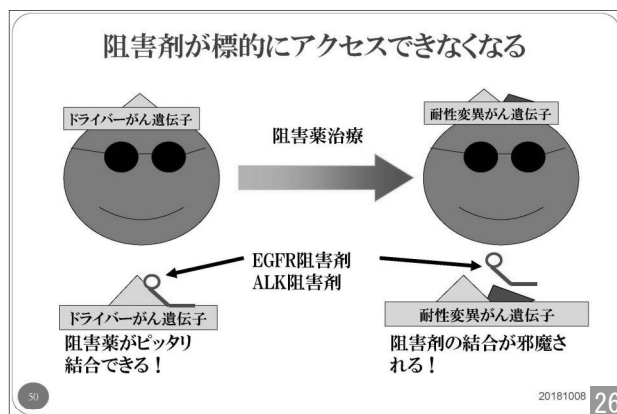
最近、これが調査で実際にわかりました。で、非小細胞がんが、小細胞がんになるだけでなく、肉腫になるものもあるんです。肉腫とは、筋肉とか骨の腫瘍ですが、そんなふうに変わるということもわかってきました。これがだいたい全体の4分の1なんです。

イレッサというお薬を飲んでいて人が再発してきたときに、その人に同意をいただいて組織

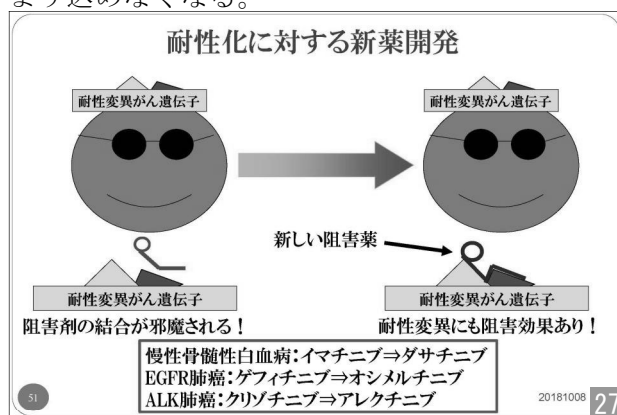


を採ってきて調べたら、こういうことがわかったんです。4分の1は「変形する」。

もう4分の1は予想どおり、他のシグナルで増殖しました。そして、半分は、アクセスできなくなるようにもう一度変異を起こしています。このEGFR自体にお薬がくっつかなくなるような遺伝子変異を起こしているのが半分だということがわかりました。



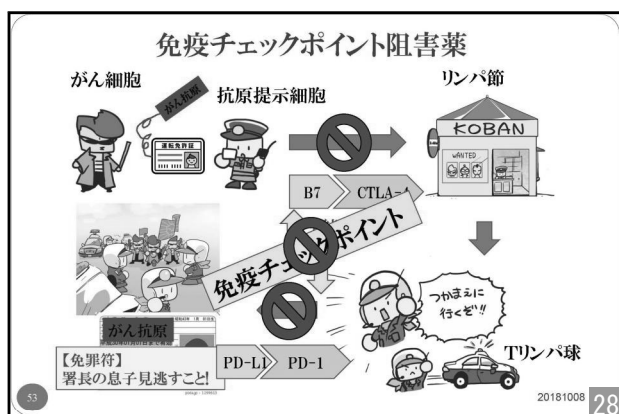
つまりここでも遺伝子を調べないといけいのです。最初にお薬を使うかどうかでも遺伝子を調べる。効かなくなっても遺伝子変異を調べて次の手を考える、ということが必要な時代になってきました。図26は、今の話を図解したのですが、耐性変異遺伝子が、ここにコブを作るような遺伝子変異を作るんです。そうすると今までピッタリはまり込んでいたお薬が、はまり込めなくなる。



そこで、はまり込めるお薬をもう既に作りしました。慢性骨髄性白血病、グリベック（イマチニブ）が効かなくなったとしても、ある程度効くお薬が開発されたり、あるいはイレッサ（ゲフィチニブ）が効かなくなってもタグリッソ（オシメルチニブ）という効く薬が開発されたり、これはALKですがザーコリ（クリゾチニブ）が効かなくなったらアレセンサ（アレクチニブ）に変えたり、こういう耐性遺伝子変異をさらに克服するために今、新しいお薬が次々に出てき

ています。そういう時代になってきています。

免疫チェックポイント阻害薬



免疫チェックポイント阻害薬についても少し説明します。これもゲノム医療と少し関係しています。

先ほど、「免疫チェックポイントがあるからがんを殺せない」と言いました。がん細胞が、「署長の息子」みたいな免罪符を持っているから殺せない。ですから、免罪符をブロックする薬を使えば殺せるようになるということで、免疫チェックポイント阻害薬というのが使われます。

ここに、問題が 1 つあります。「免疫チェックポイント」は今まで身体を守っていたんです。身体を守っていた免疫チェックポイントをブロックするから、免疫が身体を攻撃してしまいます。だから、身体中に自己免疫性疾患のように、自分のリンパ球が自分の身体を攻撃する副作用があらわれます。免疫関連有害事象です。

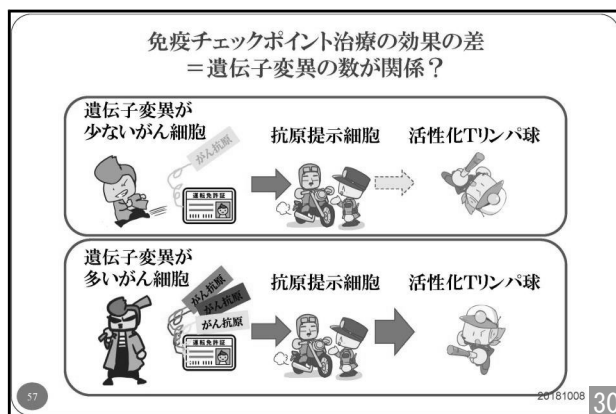
甲状腺機能低下症、橋本病という名前を聞いたことがありますか？橋本病というのは日本人が付けました。この病気は甲状腺を自分のリンパ球が攻撃するんです。それと同じような症状が出てきます。クローン病や潰瘍性大腸炎と同じような小腸・大腸疾患が出てきたりします。あるいはリウマチみたいに関節が痛くなる。そういった副作用が出てくる。これが非常に重要

です。

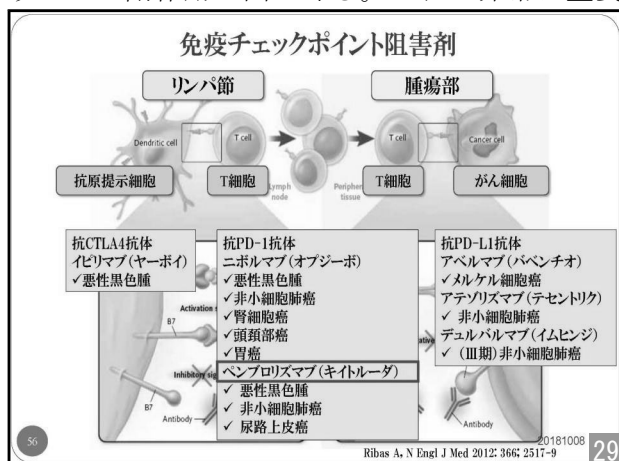
今、免疫チェックポイント阻害薬は日本にこれだけあるんです (図 29)。オプジーボだけではありません。キイトルーダ、バベンチオ、テセントリク、イムフィンジ、そういったものがあります。

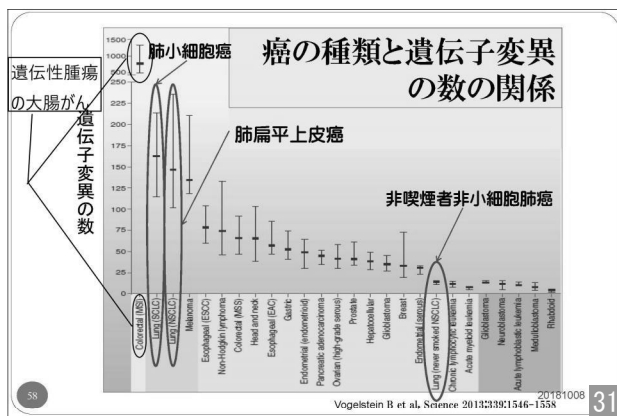
北里のデータですが、ひと月に免疫チェックポイント阻害薬をどれくらい使っているかというと、**100** 件以上使っています。どんどん増えています。

免疫チェックポイント阻害薬も大事なんです
が、免疫チェックポイント阻害薬は効かない人
は全く効きません。残念ですが、本当に効かない
。それで、最近どういう人が効くのかをいろ
いろ調べています。代表的なものが「署長の息
子だから見逃す」という免罪符、PD-L1 という
タンパク質で、腫瘍細胞側にあるのですが、PD-1
の相方です。この PD-L1 が出ているかどうかを
調べて、出ている人に免疫チェックポイント阻
害薬をやるという方法があります。でも、それ
も、100 %は予想できないんです。PD-L1 がな
くても効く人もいるし、あっても効かない人も
いるわけです。そういったことがわかってきて、
もうちょっといい方法がないか、ということが
言われています。



最近わかってきたのは、この職務質問のところが大事なんじゃないかということです。つまり、より暴走族、暴走族しているやつ（変異の多いがん細胞）を職務質問して、機動隊につなげる。機動隊は準備している必要があるわけです。暴走族（がん細胞）は、免許符で防御（免疫チェックポイント）しているからそれを外す（免疫チェックポイント阻害）、そして機動隊（活性化リンパ球）が働くと死ぬんです。ですから機動隊は必ずそこに居ないといけない。そのためにはがん細胞ががん細胞らしく、職務質問を受けている必要があるわけです。職務質問の目印になるのが、がん抗原です。がん抗原という





のは実は異常なタンパク質、変異があるタンパク質です。ですから変異が少ないがん細胞は職務質問されないの、そもそもいくら免疫チェックポイントを外してあげてもリンパ球が攻撃してくれない。逆に変異が多いがん細胞は常に職務質問を受けていて機動隊がスタンパっているの、免疫チェックポイント阻害薬が効くということがわかってきたんです。

遺伝子の変異の数をがん腫別に調べたデータがあります。それで見ていくと、例えば肺がんでも煙草を吸わない肺がんのドライバー遺伝子変異を有するものは、限りなくサラリーマンに近い暴走族なんです。そういった遺伝子変異の数が少ないものには、免疫チェックポイント阻害薬はあまり効かないのです。一方で、たばこがんの代表である扁平上皮がんには非常によく効く。日本で最初にオプジーボが使えるようになったのがメラノーマ（悪性黒色腫）です。ここに大腸がんが入っていますが（図 31）、この大腸がんは DNA 修復できない遺伝性腫瘍の大腸がんです。遺伝子変異で DNA 修復できない大腸がんというのは、たくさんの遺伝子変異が入るんです。

こういうことから、遺伝子変異の数を調べれば、薬の効き方の予測ができるかもしれないということになってきました。これは、ゲノム医療と関連しています。

今日の話の主題はがんゲノム医療ですから、

まとめ 整理しま〜す！

- がんの代表的治療は、手術、放射線療法、薬物療法、緩和療法の4つ
- がん薬物療法は、根治を目指す場合（白血病など）、根治療法の補助（術後補助療法など）、延命とQOLの維持を目指す場合がある。
- がん薬物療法薬には、殺細胞性抗がん薬、分子標的治療薬、内分泌療法薬がある。
- 分子標的治療薬はバイオマーカーによる患者選択が行われる。
- 分子標的治療薬（キナーゼ阻害薬）の耐性化メカニズムも明らかになっており、治療薬が開発されている。
- 免疫チェックポイント阻害薬は免疫関連有害事象に注意が必要。
- 分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬はがんゲノム医療に直接関与する薬剤である

20181008 32

がんゲノム医療には、ドライバー遺伝子変異を探しに行く分子標的治療薬と遺伝子変異の数を知った方がいい免疫チェックポイント阻害薬が関係していると覚えておけばいいです。

プレジジョン・メディシンとがんゲノム医療

プレジジョン・メディシン

細かな点まで調べ上げた上で行う高精度医療



がん細胞を細かいレベルまで調べて
(遺伝子変異やたんぱく質発現を調べて)
最適な治療を提供する

患者さんの体質を細かいレベルまで調べて
(遺伝子多型などを調べて)
最適な治療を提供する

20181008 33

「プレジジョン・メディシン」ということは、2016年11月にNHKスペシャルで「がん治療革命の衝撃ープレジジョン・メディシンとは何かー」という番組を放送したことで一躍有名になりました。遺伝子パネル検査を受けた方が、結果を聞く。遺伝子パネル検査で遺伝子変異がなかった。医師がその告知をするシーンです。この医師、後藤功一先生とって熊本大学出身の人で、私の一学年先輩です。

「プレジジョン・メディシン」というのは「遺伝子レベルまで調べて行う高精度医療」のことです。元々はオバマ大統領（当時）が、「がん細胞の遺伝子レベル、患者さんの体質の遺伝子レベル、両方を調べてやりましょう」と言いました。「がん細胞」「患者の体質」両方細かな部分まで調べていくことになるのですが、実際、既に日本では行われています。

肺がんの場合、遺伝子変異を調べて、遺伝子変異があった場合はこれをやりましょう、遺伝子変異がなかったら、免疫チェックポイント阻害薬を使いますよ、普通の抗がん剤も効きますよ、というふうに振り分けることができるようになりました。乳がん、肺がん、それから白血病領域では既にがん細胞のプレジジョン・メディシンは行われています。最近、脳腫瘍もその領域に入ってきました。

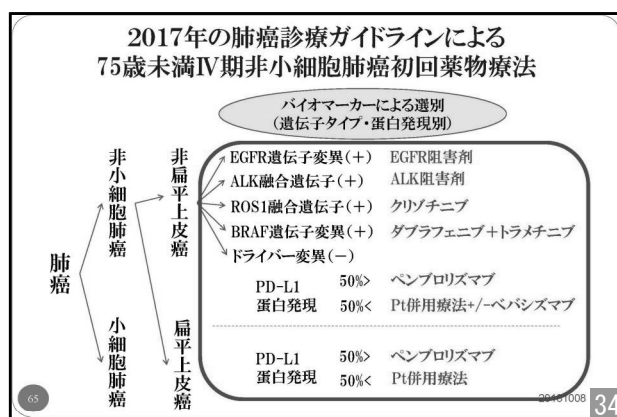
ところが、体質のプレジジョン・メディシンはどうか。こちらは行われてないと感じているかもしれません。しかし、こちらも行われています。大腸がんがよく言われています。その体質を遺伝子、つまり酵素で調べることができる

んです。ある酵素の遺伝子のパターンでは「お薬は、標準量でいいですよ」。この酵素のパターンなら、「この抗がん剤で副作用が強く出るので3割減らしましょう」というように振り分けます。これは UGT1A1 という代謝酵素でタイプ分けをして、大腸がん、肺がんで使うイリノテカンという抗がん剤の量を調節します。これはすでに保険適応で実際に行われています。

ですから NHK スペシャルで放送した直後には「プレジジョン・メディシンという最先端の医療をやってください」という患者さんが来られたのですが、「もう既にあなたはやってますよ」と説明することが多かったですね。

今はがんゲノム医療、個別化医療、プレジジョン・メディシン、オーダーメイド医療などという言葉が溢れていますよね。これらを一言で解説すると、プレジジョン・メディシンが一番幅が広く、個別化医療と、オーダーメイド医療は同じです。患者さんの体質とかがん細胞から遺伝子の情報を調べて、そしてそれに一番合う治療をしましょう、ということになります。がんゲノム医療というのは、今のところ定義上は、「がん細胞の遺伝子を調べて、それに基づいて行うプレジジョン・メディシン＝精密医療」です。

「ゲノム医療というのはがん細胞のことを調

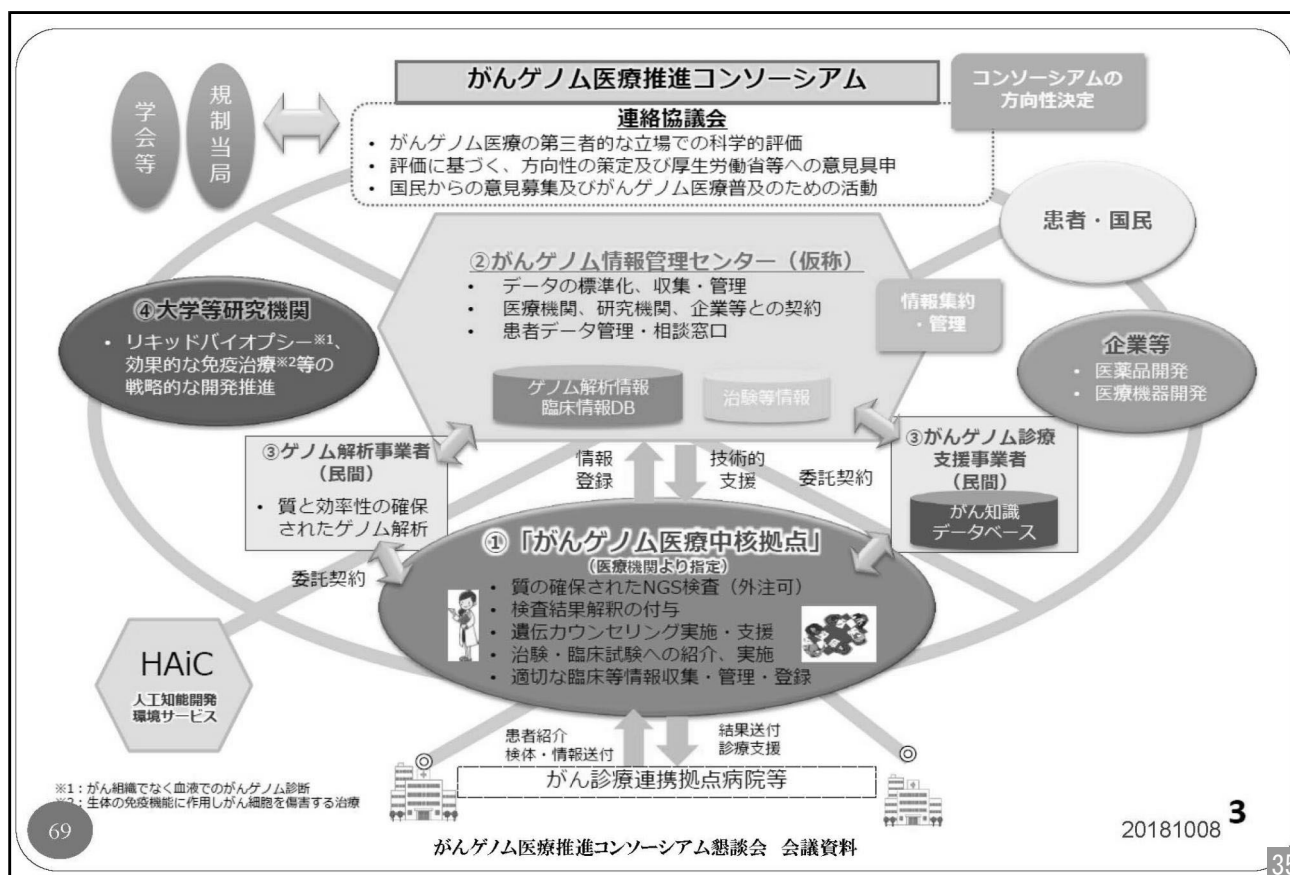


べるというけど、どんな治療なんだろう？」と疑問に思いますよね。

たとえば、肺がんだとすると遺伝子異常を調べないといけないうです。それなら、「一度に調べたら、いいんじゃないか」という話です。

がんゲノム医療が第3期がん対策推進基本計画の1番にされています。とにかく「がん細胞の遺伝子を一度に調べてしましましょう」ということです。一番重要なことを今から言います。「がんゲノム医療というのは検査の医療であって、治療ではありません」。がんゲノム医療というのは検査だということ、そこが一番重要です。

検査のためにこういうシステムを作ります、というのが厚労省の案です(図35)。お役所がつくる図は、欲張りすぎてみんな描き入れるので複雑になり、わかりにくい。



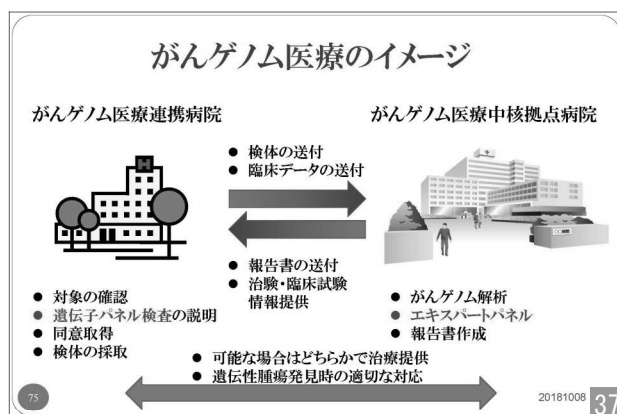
ゲノム医療中核拠点病院と連携病院というのを作ります、そして、こういうことやりますと書いてあるけど、何のことやらわかりません。むしろ、「がんゲノム医療というのは最先端の治療だろう」と思いますよね。ですが、実際は違います。ゲノム検査に基づく医療です。ですからそういうイメージで今日は説明していきます。

がんゲノム医療中核拠点病院というのは全国で 11 しかありません。旧帝国大学と岡山大学と、それから私立では慶応大学、国立がん研究センターの東と中央がそれぞれ中核拠点になっています。がんゲノム医療連携病院というのが全国で 100 以上あります。連携病院と中核拠点病院が組んでいます。千葉県がんセンターは、国立がん研究センター東病院と組み、北里大学病院は慶応と組んでいます。

連携病院の方がより身近ですので、患者さんは連携病院の方に、「がんゲノム医療という最先端の治療を受けたいのですが」といって来ますよね。今、「がんゲノム医療」の対象は、「希少がんの患者さん（希少がんというのは 10 万人あたり 6 人以下の発症頻度のがん）」、それから「原発不明がんの患者さん」、そして「標準治療が終了して、元気な患者さん」です。標準治療を終了して、元気のない（寝たきりみたいな）状況の人は、このがんゲノム医療の対象からは外したいというのが厚労省の意向です。最終的には治療に繋がりたいというのが、がんゲノム医療のコンセプトですので、治療が受けられる状態であることが条件なんですね。

ゲノム医療を希望する人たちが来ますと、がんゲノム医療連携病院では、「あなたは確かに標準治療が終わっているがお元気ですね」という確認をして、それから遺伝子パネル検査を受けていただきます。遺伝子パネル検査というのは、次世代シーケンサー（NGS）を用いて、少ないサンプル（DNA）で一度に数百の遺伝子異常を検出する方法です。がんゲノム医療中核拠点病院もしくは検査会社で行うものです。

繰り返しになりますが、がんゲノム医療というのは、遺伝子パネル検査を受ける医療なんです。同意を取得して検体（がん細胞の塊）を採ってくる。その検体を検査会社にとって、臨床データをがんゲノム医療中核拠点病院に送るのが、がんゲノム医療連携病院の仕事になります。そして、検査結果が中核拠点に返ってきます。北里に来た患者さんは、同意を取って検体を採り、検査会社にとって、資料を中核拠点病院である慶応病院に送るわけです。すると慶応に検査結果が返って来て、北里に結果が届きます。そういう契約になっています。



がんゲノム解析の結果が検査会社から送られてきた後に、エキスパートパネルというものが開かれます。エキスパートパネルというのは解析された遺伝子パネル検査の結果に対して、患者の臨床情報などと照らし合わせながら、検出された遺伝子異常が診断や治療に有効であるかどうかを判断する専門家会議のことで、検体を提出した連携病院の主治医も参加するものです。それを経て報告書が作られます。

全国の 11 の中核拠点病院には、遺伝子の情報に非常に詳しい基礎研究を専門とする先生と、抗がん剤のプロが多数いて、そういった人たちが遺伝子異常にどんな意味があるのか意味付けをするわけです。多段階発がんをしているがんというのは、少なくとも 3～4 の遺伝子異常があります。多い人は 90 くらい見つかります。そうすると、どの遺伝子異常にピンポイントをあてて治療すべきか、わからないわけです。そこで、治療として重要な遺伝子異常が何かを、エキスパートパネルが話し合ってくれるわけです。その結果を報告書として送付されます。例えば、「あなたは、乳がんではありますが、めずらしいことに EGFR 遺伝子変異がありました。つまり肺がんのお薬が使えます」というふうになります。

そこから先は普通の医療の問題になり、保険が通っていないので自費だけど、「自費でお薬飲んでみる？」という話になります。それががん



ゲノム医療です。

がんゲノム医療の問題点

このがんゲノム医療は何が問題だと思いますか？ 一度に遺伝子パネルで調べる遺伝子の数は、だいたい 100 ～ 200、多い場合 300 くらい調べます。その中には、遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子も含まれます。原因遺伝子はがん抑制遺伝子ですので、それに遺伝子変異がないかどうか、一緒に調べるわけですね。われわれの身体の中にできたがんも元々は遺伝子が同じだったわけです。実はがんになってから起こった遺伝子変異ではなく、元々の遺伝子変異も持っているわけです。ということは、偶然、遺伝性腫瘍を見つける可能性があるということです。

患者さんは、「がんゲノム医療という素晴らしい治療を受けられるんですね」と来院します。それが「検査」であり、「自費」だとわかった。もう一つわかることは、「実はあなたが罹っているがんは体質に関係しています。お子さんにもそのリスクがある程度あるかもしれません」という情報まで知ることになる。そうすると、それは特別のケアが必要になってくる場合が多いのです。それが非常に重要なことで、このパネル検査を全部のがん患者さんに行ったら、10 人に 1 人くらいはそういう遺伝性腫瘍が見つかると言われていています。がん細胞の遺伝子変異を調べているのだけれど、体質の方の遺伝子異常を見つけてしまうかもしれない、ということなんです。がんゲノム連携病院・がんゲノム中核拠点病院では、遺伝性腫瘍を発見したときの適切な対応をとる必要があるといわれています。

具体的には「遺伝カウンセリング」ということになります。遺伝性の疾患のときにカウンセリングがあります。別にがんには限りません。遺伝していくような病気になったときには、患者さんご家族をケアすることが必要になってきて、その体制が求められています。

偶然、遺伝性腫瘍を発見しうる

次世代シーケンサ(NGS)の時代

- がん細胞での遺伝子変異(somatic mutation): 遺伝しない変異
- 生殖細胞系列の遺伝子変異(germline mutation): 遺伝する変異
- パネル検査では約10%程度の確率で遺伝性腫瘍を発見しうる

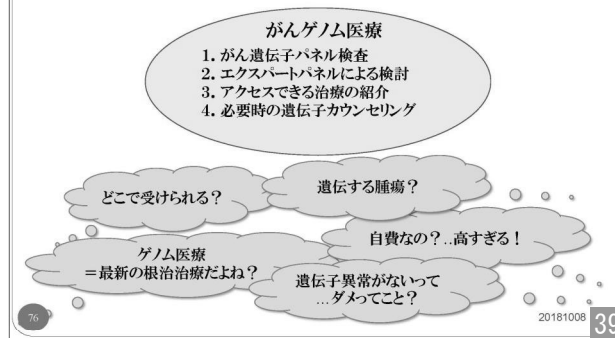
開示すべき代表的な遺伝性腫瘍症候群

遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	リンチ症候群
家族性網膜芽細胞腫	家族性大腸腺腫症
リ・フラウメニ症候群	多発性内分泌腫瘍症II型
神経線維腫症I型	カウデン病
遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	ウィルムス腫瘍
神経線維腫症II型	多発性内分泌腫瘍症I型

20181008

38

今後予想されるがん患者さんの悩み



ですから患者さんの悩みというのは、がんゲノム医療というものとわかったときに、「それはどこで受けられるのか」ということから、「遺伝する腫瘍が見つかるのか心配」とか、パネル検査だけでおよそ保険診療でも 5 ～ 15 万円、自費だと 45 万円～ 90 万円かかりますので、特に「自費というのはちょっと高いな」ということ、その後、「自費治療になったらもっと高くなっていく」といろいろ問題が出てきます。

「がんゲノム医療というのは治療なんだ」と勘違いされている方が多いです。もう一つは、遺伝子異常が見つからなかったときに結構落ちこみます。でも、遺伝子異常が無い人にも治療があります。標準治療が終わった人が行くから、抗がん剤としては、サルベージ治療と言って、保険を使える治療をすることになりますが、今、抗がん剤があることが多いですから、そういった治療は今までどおり受けていただくのがベストだということになるわけです。

図 40 は、がんゲノム医療の現状です。先ほど言い忘れましたが、検体を送ってみて遺伝子が調べられないときもあるんです。検体は、一応古いものでもいいことになっているのですが、10 年前に手術で採ったときの検体で、再発したのでそれを送ったというような場合、10 年前の検体では遺伝子が劣化している場合があるんです。そうするとお金を払っても情報が得られないし、結果が戻ってこないです。

それから、遺伝子異常があっても、治験とか、適用外腫瘍とかで、お薬がある、治療ができるという答えが得られる確率は、今のデータでは 10 % 程度です。ゲノム医療を受けても、10 人に 1 人しか治療に行きつかないということになります。

つまり、10 人に 1 人しか治療に行きつけなくて、10 人に 1 人くらい遺伝性腫瘍を見つけるかもしれない。そういう医療です。

がんゲノム医療の現状を理解する

- 検体不良で情報が得られない場合がある
- がんゲノム診療とは、現時点で検査のことを指し、当分の間は検査だけでも自費である(1回45～90万円)
- 遺伝子異常ありであっても他の理由で最適な治療が受けられない場合がある(現時点では検査を受けた10%しか治療につながらない)
- 遺伝子異常なし＝最悪の結果ではない。遺伝子異常なしでも最適な治療がある
- がん細胞を調べても家族性腫瘍遺伝子異常を検出しない

77

20181008

40

今後、対話が重要になってきます。いろいろな人から遺伝子の話が出てくることになりますし、患者さんから聞くこととして、「もし、遺伝性があることがわかったとき、どうされます？」と

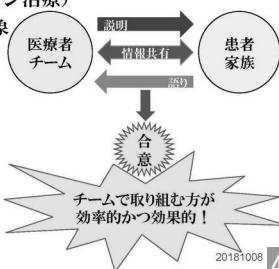
対話でのやり取りの内容

【医療者チームの説明】

- 病名や進み具合(病期)と腫瘍の遺伝子変異や蛋白発現の有無
- 治療の目的と標準治療(ガイドライン治療)
- 候補となる治療の効果と有害事象
- 使用経験や治療にかかる費用

【患者・家族の語り】

- 生活環境や経済状況
- 支援者の有無
- 遺伝性腫瘍の情報を知りたいか
- 今までの生き方と今後の予定



78

20181008

41

か「どういうふうな心構えでいらっしゃるのでしょうか？」ということを語ってもらわないといけない、そういう時代になっているのかなというふうに思います。ですからチームが必要になってくるんです。チームで取り組むことで、効率かつ効果的になります。

まとめ

がんゲノム医療をまとめてみますと、今後、ますますトータルケアというものが必要になってくるということを感じます。

がんゲノム医療

整理しま～す!



- がんゲノム医療の推進が第3期がん対策推進基本計画に盛り込まれ、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設置された。
- がんゲノム医療の提供体制は、中核拠点病院と連携病院の連携で行われる。
- がんゲノム医療の提供とは、がん遺伝子パネル検査の実行、結果に適正な分析、パネル情報に基づいた適切な治療の提供である。
- パネル検査では約10%の頻度で遺伝性腫瘍を発見する。
- がんゲノム医療時代、説明にがん細胞や体質情報を加える必要があり、今まで以上の意思決定サポートを中心とした、トータルケアの提供が重要である。

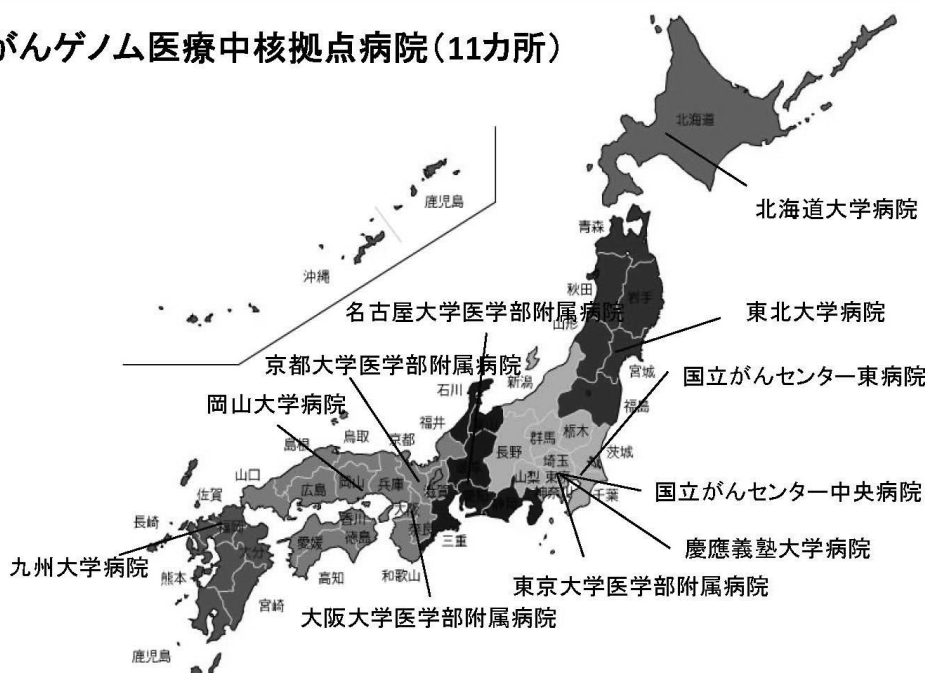
79

20181008

42

ご清聴ありがとうございました。

がんゲノム医療中核拠点病院(11カ所)



ゲノム医療の現状について（2019 年 7 月現在）

ゲノム医療提供施設について

現在、がんゲノム医療を実施している病院は、全国に 11 のがんゲノム医療中核拠点病院（以下、中核病院）と、拠点病院と連携したがんゲノム医療連携病院（以下、連携病院）が全国に 156 施設あります（2019 年 5 月時点）。

厚労省は新たに「がんゲノム医療拠点病院」を指定する予定だとのこと。

●3種類の位置づけ（指定要件）

【中核病院】：エキスパートパネル設置など、がんゲノム医療を自院で完結するとともに、人材育成等の機能も担う

【（新）拠点病院】：エキスパートパネル設置など、がんゲノム医療を自院で完結する（人材育成等については中核病院と連携）

【連携病院】：中核病院・拠点病院と連携して、がんゲノム医療を提供する

※エキスパートパネルとは：各分野の専門家が集まって検討し、解析結果の意義づけと、治療法の提案を行う会議。担当医、がん治療の専門医、臨床検査を担当する医師、検体を見極める病理医、ゲノムの専門家、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーらが参加する。担当医はこの議論の結果を基に、遺伝子変異や治療の選択などについて患者さんに説明します。

がんゲノム医療中核拠点病院一覧

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
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

連携病院は全国に 156 カ所ありますが（詳しくは、国立がん研究センターがん情報サービス <https://www.mhlw.go.jp/content/000506314.pdf> をご覧ください）、千葉県内の連携病院を紹介しておきます。

中核病院	連携病院
国立がん研究センター東病院	千葉県がんセンター
国立がん研究センター中央病院	千葉大学医学部附属病院 ----- 亀田総合病院

保険収載されたパネル検査

2019 年 6 月 1 日付けで保険収載されたのは、OncoGuideNCC オンコパネルシステム（シスメックス）と FoundationOneCDx がんゲノムプロファイル（中外製薬）です。

NCC オンコパネルは、国立がん研究センターが開発したパネルで、日本人のがんで多く変異が見られる遺伝子 114 個について、次世代シーケンサーを用いて 1 回の検査で調べることができます。

ゲノム検査を受ける時の費用は？

費用は、検体提出時 8 万円（8000 点）、結果説明時 48 万円（4 万 8000 点）で、合計 56 万円（5 万 6000 点）となります。そのうちの自己負担分（3 割負担で 16 万 8000 円ですが、高額療養費制度が利用できます）を支払うことになります。

検査を受けることができるのは？

保険診療で実施されるゲノム検査は、希望すれば誰でも受けられるというわけではありません。標準治療がない、または局所進行また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さん（終了が見込まれる方を含む）が対象となっています。また全身状態及び臓器機能などから、検査の後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した場合、となっています。従って、標準療法は終了したけれど、まだ化学療法を受けるだけの体力のある方に限定されます。

血液のがんは、現在検査の対象になっていません。

検査から治療への流れ

がん遺伝子パネル検査は、全国 11 施設のがんゲノム医療中核拠点病院および 156 施設のがんゲノム医療連携病院で受けることができます。受診手順は各医療機関により異なりますので、

がんゲノム検査から治療への流れ



希望される医療機関に個別にお問い合わせください。千葉県内では連携病院が3施設ありますので、そこに相談するのがスムーズな診療につながると考えられます。

検査結果に対する留意事項

検査の結果、遺伝子変異が見つからない場合もあります。

治療選択に役立つ可能性がある遺伝子変異は、

約半数の患者さんで見つかります。しかし、遺伝子変異があっても、使用できる薬がない場合もあります。自分のがんに向う薬の使用（臨床試験を含む）に結びつく人は、全体の10%程度といわれています。

また、子どもに遺伝する可能性のある遺伝子変異が見つかることもあります。そういった場合の対処についても考えておく必要があるでしょう。

