



2022年4月7日放送

がんゲノム医療における遺伝カウンセリングについて

国際医療福祉大学大学院 遺伝カウンセリング分野
教授 西垣 昌和

このプログラムでは、最近急速に普及してきたがんゲノム医療と、それと関連する遺伝カウンセリングの切っても切れない関係についてお話いたします。

がんゲノム医療とはどのような医療なのか

・ゲノムとは、生物の設計図である

まず、がんゲノム医療とはどのような医療なのか、これまでのがん医療とどのように違うのかを押さえておきましょう。がんゲノム医療とがん医療、聞いただけで分かる違いは「ゲノム」という言葉が入っているかどうかですね。ゲノムという言葉は、一言でいうと「遺伝情報」です。遺伝情報という言葉は一般的にはあまりなじみのない言葉だったのですが、コロナウイルス感染症の流行で期せずして一般社会でもよく聞くようになりました。例えば、コロナウイルスの変異株は、コロナウイルスの遺伝情報が変化したもの、といった具合です。この使い方からもわかるように、遺伝情報が変化すると、そこから作られるものの性質が変化します。このことから、遺伝情報は設計図とたとえられます。人間で考えると、人間はヒトゲノムという設計図をもとに作られている、ということになります。ちなみにこのゲノムという言葉、100年前に「遺伝子」を表す *gene* と、「すべての」という意味を表す接尾語の「-ome」をくっつけてできた造語です。つまり、遺伝情報とは、ゲノムという言葉が示す通り、遺伝子として保存された一つ一つの情報の集まりとすることができます。ゲノムが車の設計図だとすると、一つ一つの遺伝子は車の部品の設計図をイメージしていただくとわかりやすいかもしれません。人間の場合には、遺伝子は **20,000** 種類以上あることが分かっていますので、**20,000** 種類以上の情報をもとに、人間が作られているということになります。

・がんは、設計図のエラーによって生じる細胞の変化

ゲノムと遺伝子のことについて理解したところで、それらとがんとの関連について考えていきましょう。人間は、正常な細胞が、増殖、分化、あるいは役目をおえたり古くなったりしたら新しい細胞と入れ替わるために自己死をして、といった機能を常に発揮することによって、健康を維持しています。これらの機能も、設計図である遺伝子をもとに発揮されています。ところが、老化、放射線、発がん性物質、そして単なる偶然によって、遺伝子が変化をしてしまうことがあります。それによって、正常な働きができなくなってしまった細胞が、がん細胞になります。

・癌細胞における遺伝子の変化と薬剤選択

このがん化のメカニズムに着目したのが、がんゲノム医療です。現在のがんゲノム医療では、20,000種類以上ある遺伝子のうち、細胞のがん化に関連することがわかっている数百の遺伝子を調べます。そうすると、正常な細胞がなぜがん細胞になったのか、という原因を知ることができます。その原因に合わせて、薬剤を選択するのががんゲノム医療で行っていることです。例えば、ある患者さんの腫瘍細胞の遺伝子を調べたら、EGFRという遺伝子に変化が見られたとします。EGFRは、上皮細胞の増殖を担う遺伝子で、この遺伝子の変化によって上皮成長因子受容体の機能が損なわれた結果として生じたがんには、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であるゲフィチニブの使用が推奨されます。腫瘍細胞のEGFR遺伝子を単体で調べて、変化がみられた場合にゲフィチニブを使用する治療はこれまでにされてきましたが、数百の遺伝子を同時に調べ、それによって分子標的薬を選択するのががんゲノム医療の特徴です。このような多くの遺伝子を同時に調べる検査を、遺伝子パネル検査とよび、その結果によって腫瘍の特徴をさぐることをがんゲノムプロファイリングといいます。

がん細胞で遺伝子の変化が起こることの2つの意味

・変化には、後天的にも先天的にも起こりうる

がんの遺伝子パネル検査では、腫瘍が持っている遺伝子の変化を知ることができます。一方で、その変化がいつ生じたか、ということまではわかりません。ほとんどの遺伝子の変化は、先ほども述べたように、老化や放射線、発がん性物質、そして偶然のエラーによって、後天的に生じます。しかし中には、生まれつき、すなわち人間が受精卵の時から遺伝子に変化している場合があります。人の体の全ての細胞は、元をたどれば一つの受精卵から増殖分化してきたものですから、当然受精卵がもっていた変化を受け継いでいることとなります。その変化が、がん遺伝子パネル検査で検出されている場合もあるということです。

・先天性な変化はがんになりやすい体質につながる

では、がん化に関連する遺伝子に生まれつき変化を持っていたとしたらどのようなことが起こるでしょうか。がん化に関連する遺伝子の多くは、日々ダメージをうける細胞をがん化から防ぐ働きを持つ遺伝子です。このような遺伝子のことをがん抑制遺伝子といいます。つまり、がん抑制遺伝子に生まれつきその機能が損なわれるような変化を持っている場合には、がん化を防ぐ働きが弱く、がんになりやすい体質を持つということになります。

・遺伝子の先天性な変化がおこるがんのことを遺伝性腫瘍という

そのような、先天性な遺伝子の変化によって、がんや腫瘍がしやすい体質を持つことによって生じる腫瘍のことを「遺伝性腫瘍」といいます。遺伝性腫瘍は、もともと腫瘍がしやすい体質によって生じるため、後天的な遺伝子の変化によって生じるがんよりも、若い年齢で、複数の臓器に、かつ複数個の腫瘍がしやすいという特徴があります。例えば、*BRCA1*、あるいは *BRCA2* という遺伝子があります。この二つの遺伝子は、DNA の二重らせんが切れてしまうようなダメージを負った場合に、それを修復する重要な役割をもっています。その遺伝子に先天性な変化を持っている場合、遺伝性乳癌卵巣癌という遺伝性腫瘍と診断されます。この病気は、乳癌や卵巣癌、さらに前立腺癌や膵臓癌を生じるリスクが高くなります。女性では、早ければ 20 代から乳がんが生じやすくなり、70 歳までには半数以上の方が乳がんを発症します。また、片側だけでなく両側の乳房にがんが生じたり、卵巣をはじめその他の臓器にもがんが生じたりしやすくなる病気です。*BRCA1*、*BRCA2* の他にも、遺伝性腫瘍の原因となる遺伝子はたくさんあり、それらの多くはがんゲノム医療でおこなわれるがん遺伝子パネル検査で調べる対象となっています。つまり、がんゲノム医療の主目的はがんゲノムプロファイリングに基づいた薬剤選択ですが、検査の二次的な結果として、遺伝性腫瘍の診断につながりうることもあるということになります。

「遺伝性」という言葉が持つ 2 つの意味

・遺伝子の変化が、様々な違いを生む：多様性

このことを患者さんの目線で考えてみると、抗がん剤を選ぶために受けた検査をきっかけに、予期せず遺伝性腫瘍の診断につながることを意味します。「遺伝性腫瘍」の「遺伝性」の部分には、二つの意味があります。一つは、遺伝子の変化によって、人体の性質にさまざまな違いが生まれることです。遺伝性腫瘍においては、若年でのがんの発症や、複数臓器や複数個のがん発症の危険性が高くなるという性質が生まれます。このようにして生まれた様々な性質の違いのことを遺伝的多様性といいます。

・遺伝子の変化が、世代で引き継がれる：継承性

遺伝性のもう一つの意味は、一般的な「遺伝」のイメージそのもので、親から子へ引き継がれるということを指します。先ほど、先天的な遺伝子の変化は受精卵のころから持っている、前身の細胞は受精卵から増殖分化したものであるのもので、同じ遺伝子の変化を持っている、とお話ししました。つまり、先天的な遺伝子の変化は、男性であれば精子、女性であれば卵子、すなわち生殖細胞にもコピーされていることとなります。そのため、変化をもった遺伝子が、生殖細胞をとおして子に受け継がれるという現象が生じます。このような遺伝現象のこのような特徴のことを継承性、といいます。そのため、遺伝性腫瘍と診断されることは、患者さん本人だけではなく、そのご家族の健康問題にも直結するのです。

・「遺伝性」と向きあう遺伝カウンセリング

「遺伝性の病気」と診断されることは、様々な症状が生じるという多様性と、その体質が子に受け継がれるという継承性という現象に対処していく必要性に直面することを意味します。通常の病気では、今ある症状が自分の体や生活に与える影響に対応していけばいいわけですが、遺伝性の病気では、今はないけれども将来生じることが予想される症状や、その症状が他の家族にも生じるかもしれないという可能性にまで対応していかなければいけません。これらのような、病気が遺伝性であることによる医学的、心理的、社会的な影響に、患者さんやその家族が対応していくためのサポートをするのが、遺伝カウンセリングです。遺伝カウンセリングでは、患者さんやその家族が現在直面している遺伝性の病気に関する情報を整理し、その情報を理解したうえで、どのような対応をしていくかを患者さんとその家族自身が考え実行することをサポートします。

特に、がんゲノム医療の対象となる患者さんやその家族においては、ただでさえ治療のことで大変なときに、「遺伝性腫瘍」といきなり言われても、それを受け入れることは難しいかもしれません。しかし、遺伝性腫瘍では、将来的に生じうるがんがわかっているぶん、先回りして早期発見や予防的治療に結び付けることができる、という遺伝性の病気ならではの特徴もあります。そのことを考えると、がんゲノム医療の直接の目的ではないにしても、それに付随して生じうる遺伝性腫瘍に関する患者さんとその家族のニーズに対応するすべとして、遺伝カウンセリングががんゲノム医療と切っても切れない関係にあることはご理解いただけるかと思います。