

がんゲノム医療と遺伝医療の現況と未来

隈 元 謙 介^{*1,2§} 早 田 正 和^{*1}

要 旨 近年、個人のゲノム情報（遺伝情報）をもとに様々な疾患の診断や治療効果を期待できる薬剤の選択に活用されるゲノム医療が注目されている。令和5年6月にゲノム医療推進法が公布・施行されたことにより、ゲノム医療は今後加速的に発展し、国民一人一人の健康管理に恩恵を享受するものと考えられる。特にがんゲノム医療では、全国のがんゲノム医療中核拠点病院を中心に「がん遺伝子パネル検査」を受けられる環境が整備され、切除不能進行がんでも治療奏効例が散見されている。また、遺伝医療は様々な診療科に関わっており、先天性疾患や遺伝性疾患の診断や治療に遺伝子解析は必須であるため、ゲノム医療とパラレルに発展していくことで、希少な遺伝性疾患にも恩恵がもたらされることを期待している。ゲノム医療と遺伝医療を支えているのは遺伝子解析技術の発展であり、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析が国内の医療機関の臨床検査室で行われることも想定されるため、本稿では日常診療で行われているがんゲノム医療における治療目的の「がん遺伝子パネル検査」と遺伝医療における遺伝性腫瘍症候群の診断に活用されている「多遺伝子パネル検査」について現況と課題を含めた未来について概説する。

キーワード ゲノム医療、遺伝性腫瘍症候群、次世代シーケンサー、がん遺伝子パネル検査、多遺伝子パネル検査

はじめに

開腹手術から腹腔鏡手術へ、さらにロボット支援下手術へとがんの外科治療における目覚ましい手術方法の変遷と同様に、遺伝子解析の技術もサンガー法から次世代シーケンサー（Next Generation Sequencer : NGS）と革新的な発展を遂げてきた。その恩恵によりがんゲノム医療の幕開けといえる「がん遺伝子パネル検査」と呼称される包括的ゲノムプロファイリング（comprehensive genome profile : CGP）検査が2019年6月に保険収載され、最新の遺伝子解析技術ががん治療の日常

臨床に実装化されたことで臨床医・がん専門看護師・薬剤師・臨床検査技師にもゲノム医療の知識が求められている。また、がんゲノム医療が注目を浴びるにつれて、元来遺伝子異常が原因で発症する遺伝性疾患への関心も高まり、特に遺伝性乳がん卵巣がん（hereditary breast and ovarian cancer : HBOC）やリンチ症候群（Lynch syndrome : LS）に代表される遺伝性腫瘍症候群を対象とした遺伝医療のパラダイムシフトも起こっている。「がん遺伝子パネル検査」は、がん細胞の体細胞バリエーションを解析するのに対し、遺伝医療の遺伝性腫瘍症候群は、生殖細胞系列病的バリエーションの解析をす

^{*1} 香川大学医学部ゲノム医科学・遺伝医学 § kumamoto.kensuke@kagawa-u.ac.jp

^{*2} 香川大学医学部附属病院臨床遺伝ゲノム診療科

る「多遺伝子パネル検査 (multi-gene panel testing : MGPT)」と呼称され、検査の意義について正確な理解が求められる。また、これらの遺伝子解析に関わる検査は今後 Laboratory Developed Test (LDT) になり得る技術でもあり、医療機関における臨床検査技師のニーズ拡大に寄与することが期待される。

本稿では、がんゲノム医療と遺伝医療の現状の位置付けと今後の展望について期待を込めて詳述する。

I. 遺伝子解析技術の変遷と ゲノム医療への応用

1977年にFrederick Sangerが開発したサンガー法は、DNAの塩基配列を解析する画期的な方法として、遺伝子のクローニングに用いられてきた¹⁾。1983年にKary Banks Mullisが開発したPCR法(ポリメラーゼ連鎖反応法 : Polymerase Chain Reaction)により遺伝子増幅が可能となり、サンガー法におけるDNA解析を促進することができた。そこで1990年にヒト一人のDNA解読を目的にアメリカ政府が中心に世界レベルで開始されたヒトゲノム計画は2004年の解析完了に至るまでサンガー法を駆使して行われ、15年近くの歳月と30億ドルという莫大な費用が投じられた。

DNAの塩基数が30億個あること、タンパクを合成する遺伝子も2万5,000程度あることも判明した²⁾。2005年にNGSが開発されたことで、ヒト一人のDNA解析にかかる時間の大幅な短縮とコストの大幅な削減が達成できている。

現在のゲノム医療では、多数のDNA断片を並列に解析できるNGSが中心的な役割を担っており、さらに長鎖DNAやRNAを直接解析できる第三世代シーケンサーが実用化され、解析可能な情報は飛躍的に拡大している(表1)。

サンガー法は、ジデオキシヌクレオチドを用いた鎖終結法により塩基配列を決定する技術であり、1回の解析で得られる配列長は約700～1,000 bpと比較的長く、高い精度を有する。そのため、一塩基置換や小さな挿入・欠失の確認など、現在でも病的バリエーションの検証法(confirmation test)として広く利用されている。一方で、一度に解析できる領域が限られることから、多数の遺伝子を同時に解析する用途には適さない。

これに対し、NGSは数百万～数十億本のDNA断片を同時並列に解析できることを特徴とする。現在のゲノム医療では、CGP検査、MGPT、全エクソーム解析(Whole Exome Sequencing : WES)、全ゲノム解析(Whole Genome Sequencing : WGS)など、幅広い検査に利用されている。代表的な検

表1 主なDNA塩基配列決定技術の特徴

項目	サンガー法	第二世代 NGS (Sequencing by Synthesis)	第二世代 NGS (半導体シーケンシング)	第三世代シーケンシング
代表例	ABI 3730 など	Illumina	Thermo Fisher Ion Torrent / Genexus	Oxford Nanopore, PacBio
原理	ジデオキシ法	蛍光標識ヌクレオチド	DNA 合成時の H ⁺ 検出	ナノポア電流変化 (Nanopore) / SMRT (PacBio)
リード長	約 700–1,000 bp	約 150–300 bp	約 200–600 bp	数 kb ~ 100 kb 以上
スループット	低い	非常に高い	高い	高い
解析時間	数時間	半日～数日	数時間	リアルタイム解析可能
精度	非常に高い	非常に高い	高い	単一リードではやや低いが 近年大幅に向上
主な用途	バリエーション確認	WES, WGS, RNA-seq, 遺伝子パネル検査	遺伝子パネル検査	構造異常、長鎖解析、 メチル化解析、直接 RNA 解析
特徴	ゴールド スタンダード	大量・高精度解析	迅速・臨床検査に 適する	長鎖解析・ エピゲノム解析が可能

出原理には、蛍光標識した可逆的終結ヌクレオチドを用いる Sequencing by Synthesis 法と、DNA 合成時に放出される水素イオンを半導体センサーで検出する半導体シーケンシング法がある。両者は検出原理こそ異なるものの、高精度かつ大量の塩基配列解析を可能とし、現在のゲノム医療を支える中核技術となっている。

さらに第三世代シーケンサーでは、DNA や RNA を一本の分子として長鎖のままリアルタイムに解析できる。このため、短鎖リードでは解析が困難であった構造異常、反復配列、複雑なゲノム領域の解析が可能となった。また、PCR 増幅やバイサルファイト処理を行わずに DNA メチル化を検出できることや、RNA を逆転写することなく直接解析できることから、エピゲノム解析や RNA 修飾解析への応用も進んでいる。

このように、DNA 塩基配列決定技術は、単に塩基配列を決定する技術から、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトームを包括的に解析する技術へと進化している。現在の臨床診断の中心は第二世代 NGS であるが、第三世代シーケンサーはこれを補完する技術として発展を続けており、今後のゲノム医療のさらなる発展に重要な役割を果たすことが期待される。

II. がんゲノム医療における CGP 検査の現況

様々ながん種における薬物治療は、臓器ごとに国内外の臨床試験の結果を反映したエビデンスに基づいたガイドライン作成により標準的治療の確立がなされ、国内の患者がどこでも同じ治療が受けられる均てん化が実現している。一方でがん患者に一律に実施する標準的治療では、患者によっては奏効が得られない、あるいは抗悪性腫瘍薬に耐性を獲得するなど限界があることも知られている。そこで、この遺伝子解析技術の発展ががん治療をダイナミックに変える引き金となった。2015 年 1 月 30 日、オバマ大統領（当時）が米国の一般教書演説の中で提唱したプレジジョン・メディシン・イニシアティブ (Precision Medicine Initiative) という考え方は、ゲノム情報に基づく精密医療を本格的に推進するものであった。すなわち、患者

の特性に応じた医療を実現しようとする概念として、精密医療 (Precision Medicine) と個別化医療 (Personalized Medicine) という分類が存在する。がん領域における Precision Medicine では、NGS によって患者個人のがん細胞の遺伝子情報を解析し、がんの原因となる遺伝子変異を特定することで、その遺伝子変異に応じた治療効果が高いと考えられる薬物治療を行うことである。本邦でも 2019 年 6 月から患者個人のがん組織を使った CGP 検査が保険収載され、限定的ではあるが著効する症例も認められている。2026 年 7 月現在、保険収載され実施されている CGP 検査は以下のものがある (表 2)。

1. OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム (以下、NCC)
2. FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル (以下、F1)
3. GenMineTOP[®] がんゲノムプロファイリングシステム (以下、TOP)
4. FoundationOne[®] Liquid CDx がんゲノムプロファイル (以下、F1L)
5. Guardant360[®] CDx がん遺伝子パネル (以下、G360)

NCC、F1、TOP は、がん組織から DNA を抽出して解析に用いられているのに対し、再発病変など検査や手術で採取が難しい場合が多く、血液検体を用いて血中を循環しているがん細胞の DNA 断片を解析する F1L と G360 のニーズも増加している。それぞれ解析対象の遺伝子数や遺伝子異常の解析内容が異なるが、いずれの CGP 検査でも既存の分子標的治療薬にアクセスする遺伝子異常は検出可能である。F1 でコンパニオン診断を認められている遺伝子異常と治療薬については表 3 の通りである。

これらの解析されたデータは、国立がん研究センター内に設置された「がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics ; C-CAT) に一元的に集約管理されている。2019 年 6 月 1 日～2026 年 3 月 12 日累計の C-CAT に登録された検査件数は、122,662 件である³⁾。

現在、本邦でも増加傾向にある膵臓がんでは、

表 2 国内で実施されている CGP 検査

	OncoGuide™ NCC オンコパネル システム	FoundationOne® CDx がんゲノム プロファイル	GenMineTOP® がんゲノム プロファイリング システム	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノム プロファイル	Guardant360® CDx がん遺伝子 パネル
解析検体	組織	組織	組織	血液	血液
コンパニオン 診断	○	◎	△	○	○
遺伝子数	DNA 124	DNA 324	DNA 737 RNA 455	DNA 324	DNA 74
融合遺伝子	13	36	455	36	6
生殖細胞系列 (二次的所見)	○	×	○	△	△
遺伝子変異量	○	○	○	○	○
マイクロ サテライト 不安定性	○	○	×	○	○
相同組換え 修復機能異常 (LOH score)	×	○ (卵巣・卵管・ 腹膜がん)	×	×	×

表 3 F1 におけるコンパニオン診断に関わる遺伝子変異

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物
<i>EGFR</i> エクソン 20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ
<i>ROS1</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異		カブマチニブ塩酸塩水和物
<i>BRAF</i> V600E 及び V600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
<i>ERBB2</i> コピー数異常 (HER2 遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
<i>AKT1</i> 遺伝子変異		カビバセルチブ
<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異		
<i>PTEN</i> 遺伝子変異		
<i>KRAS/NRAS</i> 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ (遺伝子組換え) パニツムマブ (遺伝子組換え)
高頻度マイクロサテライト不安定性		ニボルマブ (遺伝子組換え)
高頻度マイクロサテライト不安定性	固形癌	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
腫瘍遺伝子変異量高スコア		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩、レボトレクチニブ
<i>RET</i> 融合遺伝子		セルペルカチニブ
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ、タラゾパリブトシル酸塩
<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	胆道癌	ペミガチニブ

KRAS の遺伝子変異を 8 割の症例で認められ、続いて *TP53* の遺伝子変異が 7 割の症例で検出されている。また、*TP53* については様々ながん種で半数以上の症例で遺伝子変異を認められている。*TP53* は、1989 年にがん抑制遺伝子として様々ながん種で変異を起こしていることが報告されており⁴⁾⁵⁾、*TP53* を標的とした創薬も試みられてきたと考えられるがいまだに治療薬開発までに至っていない。

この CGP 検査の本来の目的は、患者個人のがん細胞が有する遺伝子変異(体細胞変異)を検出することによって、その遺伝子変異の有無によって治療効果が期待できる治療薬にアクセスできる可能性を調べるものである。しかしながら、10～15% 程度に生殖細胞系列の病的変異(バリエント)の検出を疑われる症例が認められるのである。二次的所見や Germline findings と呼ばれているもので、その場合、F1、F1L、G360 では確認検査として、白血球の DNA を用いて生まれながらその遺伝子異常を保持していたか調べる必要がある。NCC と TOP は正常組織として血液検体を一緒に提出するので、がん組織で検出された遺伝子変異が生殖細胞系列由来のものであるかまで判る点は優れている。こうした遺伝性腫瘍症候群が疑われる場合は本人だけでなく血縁者にも影響することを理解して遺伝専門医に引き継ぐことが望ましいが、CGP 検査を受ける段階で患者自身が末期状態である場合は遺伝専門医につなげられないものと考えられる。

III. 遺伝性腫瘍症候群と MGPT の現状

CGP 検査は、がん細胞が後天的に獲得した遺伝子変異の蓄積を調べるものであるのに対して、がん関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントの保持者は遺伝性腫瘍症候群であることを意味する。代表的な遺伝性腫瘍症候群として、HBOC、LS、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)、Li-Fraumeni 症候群、Peutz-Jeghers 症候群、若年性ポリポーシス症候群、Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群などが挙げられる。各疾患の遺伝学

的および臨床学的特徴については表 4 を参照されたい。

原因遺伝子が不明だった時代から、がん罹患者で何度もがんを発症したり、血縁者ががん罹患者が複数いたりする場合は家族性腫瘍といわれてきた。1990 年代に遺伝子解析が進歩するとともにこれら家系内に集積する特徴的ながん種を発症する原因が生殖細胞系列の遺伝子異常にあることが次々に判明した。国内外で最も頻度が高い HBOC の原因遺伝子は、1994 年に三木義男先生が *BRCA1* を 1995 年にイギリスの Stratton らが *BRCA2* をそれぞれ発見し報告された⁶⁾⁷⁾。*BRCA1/2* の遺伝学的検査は 2018 年 4 月に乳がん患者向けにリムパーザの投薬判定補助を目的としたコンパニオン診断として保険適用を取得したのを皮切りに 2020 年 4 月に HBOC の診断目的とともにリスク低減卵管卵巣摘出術(risk reducing salpingo-oophorectomy : RRSO)や予防的乳房切除術(risk reducing mastectomy : RRM)にも保険適用が認められた。ただし、*BRCA1/2* 遺伝学的検査の保険適用は、乳がんや卵巣がんなどがんに罹患した方が対象であり、がん未発症者は自費で検査を受けることで若年から早期発見を目的としたサーベイランスを勧められてきた。2026 年 6 月から、発端者が乳がんや卵巣がんで *BRCA* 遺伝学的検査を受けて病的バリエントが認められた場合、第一度近親者であれば保険適用で遺伝学的検査を受けられるようになった。一方、遺伝性大腸がんの代表的な遺伝性腫瘍症候群である FAP と LS は、原因遺伝子が判明しているものの診断目的での遺伝学的検査はいまだ自費でしか受けることができない。FAP は *APC* 遺伝子の病的バリエントが原因であるが、腺腫性ポリポーシスという臨床的所見が認められれば FAP と診断されている。子供世代へ遺伝の有無も大腸内視鏡検査でポリポーシスを認めれば遺伝していると判断されてきた。したがって、経済的負担をかけない選択をする方が多く、*APC* の遺伝学的検査は実施されていないケースが多いと考える。しかしながら、以前からポリポーシスの患者に *APC* の遺伝学的検査を実施しても病的バリエントが検出される頻度が 30～70% 程度であるこ

表 4 代表的な遺伝性腫瘍症候群の遺伝学および臨床学的特徴

疾患	遺伝形式	原因遺伝子	頻度	臨床的特徴	発症リスクの高い腫瘍性病変
遺伝性乳がん 卵巣がん (HBOC)	常染色体 顕性	<i>BRCA1</i> (17q21) <i>BRCA2</i> (13q12-13)	1/500 ~ 1/200	HBOC 女性の乳がん発症リスクは 38 ~ 70%、卵巣がんは <i>BRCA1</i> で 39 ~ 63%、 <i>BRCA2</i> で 17 ~ 27% である。男性では、前立腺がんの発症リスクが高い。また膵がんの発症リスクも高い。診断後、適切なサーベイランスが推奨されている。	乳がん、卵巣がん、 前立腺がん、 膵がん
家族性 大腸腺腫症 (FAP)	常染色体 顕性	<i>APC</i> (5q22.2)	1/20,000 ~ 1/10,000	大腸の腺腫性ポリポーシスを主体とする。放置すれば、40 歳代で約 50%、60 歳以上ではほぼ 100%、大腸がんになる。胃や十二指腸にもポリポーシスを認められがん化することもある。大腸はがん発症前に予防的大腸（亜）全摘術が推奨されている。	大腸がん、胃がん、 十二指腸（乳頭） がん、デスモイド 腫瘍、骨腫、甲状 腺乳頭がん、脳腫 瘍など
リンチ症候群 (LS)	常染色体 顕性	<i>MLH1</i> (3p22.2) <i>MSH2</i> (2p21-p16.3) <i>MSH6</i> (2p16.3) <i>PMS2</i> (7p22.1) <i>EPCAM</i> (2p21)	全大腸癌 における 1 ~ 4%	原因遺伝子によって、がんの発症リスクが異なる。大腸がんの発症リスクは、 <i>MLH1</i> :46-61%、 <i>MSH2&EPCAM</i> :33-52%、 <i>MSH6</i> :10-44%、 <i>PMS2</i> :8.7-20% である。女性では、子宮内膜がんと卵巣がんの発症リスクが高い。診断後、大腸内視鏡はじめ LS 関連腫瘍に対するサーベイランスが推奨されている。	大腸がん、子宮内 膜がん、胃がん、 卵巣がん、小腸が ん、胆道がん、膵 がん、腎盂・尿管 がん、脳腫瘍、皮 脂腺腫瘍など
Peutz-Jeghers 症候群	常染色体 顕性	<i>STK11</i> (19q13.3)	1/280,000 ~ 1/8,300	食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポーシスと口唇、口腔、指尖部を中心とする皮膚、粘膜の色素斑を特徴とする。大腸がんの発症リスクは 39%、乳がんの発症リスクは 32 ~ 54% である。	大腸がん、胃がん、 小腸がん、膵がん、 乳がん、子宮頸部 腺がんなど
Cowden 症候群／ PTEN 過誤腫 症候群	常染色体 顕性	<i>PTEN</i> (10q23.31)	1/200,000	皮膚・粘膜・消化管・乳腺・甲状腺など多臓器に過誤腫性病変を生じ、悪性腫瘍リスクが高い。大基準に含まれる多発性皮膚粘膜病変はほぼ全例で 30 歳までに出現し、口腔粘膜の乳頭腫状病変や外毛根鞘腫などが診断の手がかりとなる。女性の乳がんの生涯罹患リスクは 25 ~ 85%（発症年齢の平均は 38 ~ 50 歳）と報告されている。	乳がん、子宮内 膜がん、甲状腺癌 がん、大腸がん、腎 がんなど
Li-Fraumeni 症候群	常染色体 顕性	<i>TP53</i> (17p13.1)	1/20,000 ~ 1/5,000	小児期から成人にかけて多様な悪性腫瘍の発症リスクが高い。LFS 患者の生涯がん罹患リスクは、男性で 70% 以上、女性では 90% 以上である。	骨・軟部肉腫、副 腎皮質腫瘍、脳腫 瘍、乳がんなど

とが知られており、必ずしも腺腫性ポリポーシス = FAP ではないのである⁸⁾⁹⁾。最近、NGS や MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) 法でも原因遺伝子が判明しない場合もあり、原因不明の大腸腺腫性ポリポーシス (colonic adenomatous polyposis of unknown etiology : CPUE) と呼称され

ている。こうした背景により、診断をつけるためにも MGPT を用いて腺腫性ポリポーシスの原因となる可能性がある遺伝子を網羅的に調べることの意義があると考えている。さらに原因遺伝子の病的バリエーションの部位が判明した場合は、子供や兄弟姉妹の血縁者への遺伝を心配した時に発端者

と同じ病的バリエーションを保持しているかどうかをシングルサイト検査で調べることで判定可能であるため、小児から大腸内視鏡検査を受けることを回避できるという点でも遺伝学的検査の有用性は高い。

LSは、ミスマッチ修復遺伝子である *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* のいずれかの遺伝子に異常が起きることによって特定のがんの発症リスクが高まることが知られている。FAP に特徴的な大腸ポリープシスに対して非ポリープシスであるため、かつては遺伝性非ポリープシス大腸がん (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer : HNPCC) と呼ばれていたが、大腸がんに限らず女性であれば子宮内膜がんや卵巣がんの発症リスクが高く、胃がんや膀胱がん、胆管がんなど様々ながん種の発症リスクがあるため、LS の家系を報告した Henry T. Lynch 先生の名にちなんで LS と呼称されている¹⁰⁾。この疾患を確定診断するためには遺伝学的検査でミスマッチ修復遺伝子のいずれかに病的バリエーションが検出されることが必須である。本邦で

は、FAP と同じく LS の確定診断に必要な遺伝学的検査は自費診療で行われている。LS を疑うまでの1次スクリーニングはアムステルダム基準 II やベセスダガイドラインを満たしているかどうか、2次スクリーニングはマイクロサテライト不安定 (microsatellite instability : MSI) 検査や免疫組織化学検査 (MMR-IHC) になるが、これは補助診断であり、MSI-High やタンパク質の発現消失が認められただけでは LS の診断に至らないのである。

欧米では大腸がん症例すべてに MGPT を実施することで遺伝性腫瘍症候群の患者を効率的に拾い上げてきており、遺伝性大腸がんに関係する遺伝子異常だけではなく、一定の割合で遺伝性乳がんに関連する遺伝子も検出される症例が含まれており、MGPT は遺伝性腫瘍症候群の症例を大局的かつ効率的に拾い上げることができる有用な手段であると考えられる。

そのような背景をもとに香川大学医学部附属病院では臨床遺伝ゲノム診療科で「香大がんリスク遺伝子パネル 35」(図1) という MGPT を 2025 年

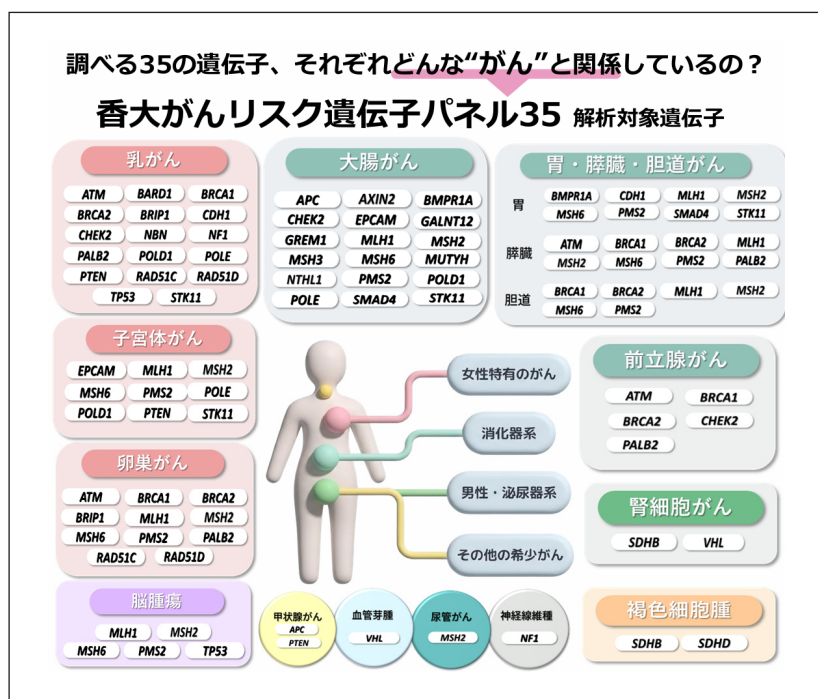


図1 検査対象遺伝子と関連のあるがん種

3月から開始している。生まれながら遺伝子異常があることにより特異的ながん種の生涯発症リスクが高まる35遺伝子について遺伝子解析する検査であり、詳しくは、病院のWebサイト¹¹⁾をご覧ください。がん未発症の段階で遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子を保持していることがわかれば、現段階ではがん発症を防ぐことまではできないので早期発見に努めることで、進行がんになって生命予後に影響することはないと考えられる。

IV. がんゲノム医療と遺伝医療の課題と展望

CGP検査は、NGSを用いているため多数の遺伝子を一度に調べられるメリットを活用しており、患者個人のがん細胞の遺伝子異常を検出することで治療効果が期待できる薬物につながれば理想的であるが、現状では、検出される遺伝子異常に対応する薬物は限定的である。実際、進行固形がん患者54,185例に行われたCGP検査で治療薬につながった割合(治療到達率)は8%であったと報告されている¹²⁾。切除不能進行がんに対して標準治療を終える段階で実施されるため、少数であっても治療に到達できることで生命予後の改善が得られる症例も散見されていることはPrecision Medicineの実現に近づいているといえる。したがって、C-CATに蓄積された様々ながん種の遺伝子異常のデータベースをもとに創薬につながり、治療の選択肢が増えることが期待される。様々な遺伝子の遺伝子異常のタイプに効果的な治療薬が開発されれば、治療前のがん細胞の遺伝子異常の状態と化学療法や放射線治療の影響で生き残ったがん細胞の遺伝子異常のプロファイリングは異なるため、治療の開始前、一次治療や二次治療の各終了後など適宜CGP検査を行い、常に効果が期待できる治療薬を投薬することで生存率の向上に寄与するものと考えられる。

日常診療で遺伝性腫瘍症候群を見つけ出すのはなかなか難しいのが実状である。従来は本人のこれまでの病気の罹患歴や血縁者に複数のがんの罹患者がいる場合、遺伝性腫瘍症候群を疑い、遺伝専門医につなげることでその疾患の原因と考えられる1つもしくは複数個の遺伝子を調べて診断で

きるという話をするものの、費用は全額自己負担であり、検査で異常が認められないことも多々ある。この場合、さらに他の遺伝子を調べることもできるがさらに費用の負担がかかるため診療する側にも検査をした方が良くと考えても積極的に勧められないというジレンマがあったと思われる。それがNGSのおかげでMGPTによる遺伝性腫瘍症候群の診断は容易になるため医療者側にとっては提案しやすいが、MGPTも自費診療で行われているため検査の費用が高額であり、経済的に検査を受けることをためらう方もいるのは事実である。しかし、それ以前に遺伝性腫瘍症候群という遺伝性のがんがあり、それを診断することができることでがんになりやすい体質が知ることによって発症リスクの高いがんの検診を若いうちから定期的に受けるなどの情報が患者や一般の方々に知られていないため、今後さらなる遺伝性腫瘍症候群の啓発が医療者にも必要であると考えている。進行がんになってから、保険とはいえ高額な医療を受けてその段階でHBOCとかLSと診断されるよりも健康であると考えているときにMGPTを受けて病的バリエーション保持者であることがわかればその段階から定期的な検診で早期発見早期治療によりがんで亡くなることが減少することが望まれる。

ただし、MGPTについては規格が統一されているわけではなく、解析する遺伝子数や解析領域が異なるため、検査費用も異なる。遺伝子数が多くてもその遺伝子異常に対する情報が不足している場合は、その後の検診の受け方などコンセンサスがないため異常を知ることによって受検者が不安になることも考えられる。また、遺伝子数が多いと病的意義の不明なバリエーション(Variant of Uncertain Significance: VUS)の検出も多いため、受検者に理解を求めつつバリエーション解釈の更新を継続する必要がある。「香大がんリスク遺伝子パネル35」(図1)を35遺伝子にした理由は、これらの遺伝子のいずれかに異常が認められた場合でも、その後の健康管理(サーベイランス)について国内外のガイドラインにも推奨されているため、わかることによって対策が立てられるという点を重視し、検査を受ける側の安心を担保したいと考えた

からである。

MGPTをはじめ今後さまざまな診療科で遺伝子の解析が必要になることが推測され、NGSが市中病院の検査部に設置され臨床検査技師による運用に近い将来に実現されることを願っている。

COI 状態

投稿論文に関連し、発表者らに開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) Sanger F. Determination of nucleotide sequences in DNA. *Science* 1981; 214: 1205-10.
- 2) International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004; 431: 931-45.
- 3) C-CAT 資料室, C-CAT 調査結果 統計情報 . 国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター, がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査 .
<https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/library/statistics/>
- 4) Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217-21.
- 5) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53.
- 6) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
- 7) Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92.
- 8) Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012; 308: 485-92.
- 9) Takao M, Yamaguchi T, Eguchi H, Suzuki O, Mori Y, Chika N, et al. Predictive modeling for the germline pathogenic variant of the APC gene in patients with adenomatous polyposis: proposing a new APC score. *Surg Today* 2025; 55: 229-37.
- 10) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206-12.
- 11) 「香大がんリスク遺伝子パネル 35」について . 臨床遺伝ゲノム診療科 . 香川大学医学部附属病院 .
<https://www.med.kagawa-u.ac.jp/hosp/shinryoka/genesinryoka/kensa/>
- 12) Saito Y, Horie S, Kogure Y, Mizuno K, Ito Y, Mizukami Y, et al. Real-world clinical utility of comprehensive genomic profiling in advanced solid tumors. *Nat Med* 2026; 32: 690-701.