

## 外科診療と遺伝子解析

北海道大学大学院医学研究科 消化器外科学分野 I (第一外科)  
教授 武富 紹信



### 1. はじめに

近年、分子生物学の発展に伴い疾病原因や治療感受性因子としてのゲノム・遺伝子解析が広く進められてきた。2003年4月ヒトゲノムの塩基配列の解読が完了したのをきっかけとし、10数年前まではあくまでも研究としてのゲノム・遺伝子解析であったものが、現在では幅広く診療に取り入れられてきている。いまや外科医といえども遺伝子診断やゲノム・遺伝子解析の知識は必要不可欠である。本稿では、最近、大腸癌の診療ガイドラインにも使用されている K-ras 遺伝子変異を含め、外科領域におけるゲノム・遺伝子解析について述べる。

### 2. 癌におけるゲノム・遺伝子解析

200年ほど前にイギリスの Pott 博士により癌と環境との関連について報告されたのをきっかけに化学発がんの研究が進展し、化学発がん物質が DNA に傷を付けることで癌が発症するという、いわゆる「癌は遺伝子異常が原因」という考え方が広まった。1900年代初めに、Rous 博士によってトリに感染して肉

腫を作るラウス肉腫ウイルスが見いだされて以来、分子生物学の発展に伴いさまざまな Ras fos、myc、cyclin D、Bcl-2などの癌原遺伝子と p53、Rb、APC、Smad4などの癌抑制遺伝子が報告されている。もちろん、これらのひとつひとつの遺伝子が壊れただけで、すぐに癌ができるわけではなく、いくつかの遺伝子が壊れるにしたがってだんだんと悪性度の強い癌になっていくことが知られている。これは「多段階発癌」とよばれ、最も調べられているのが大腸癌である。大腸癌の場合、APC や COX-2などの遺伝子が壊れると小さな大腸ポリープ（良性腺腫）が発生し、これに p53や ras の遺伝子異常が加わるとポリープはがん化し、さらにいまだ不明の何らかの遺伝子の異常がさらに加わって浸潤したり転移したりするようになると考えられている。ただし、癌は多様なものであり、同じ日本人でも顔かたち、性格が違うように、同じ大腸癌でも、その性質は異なる。この性質の違いを決定づけているのが、遺伝子異常であり、個々人の癌の個性を見極めるため、ゲノム・遺伝子解析が使用されているわけである。一方、癌のみならず、その癌の宿主となる個体の年齢や栄養状態、免疫能、薬による副作用

表1 健康保険に収載されている癌診療におけるゲノム・遺伝子検査

対象癌腫	対象遺伝子	診断法	目的
大腸癌、肺癌	K-ras 遺伝子	塩基配列解析	EGFR 抗体薬感受性
肺癌	EGFR 遺伝子	塩基配列解析	ゲフィニチブ感受性
乳癌、胃癌	Her2遺伝子	免疫組織染色	トラスツマブ感受性
GIST	c-kit 遺伝子	塩基配列解析	イマチニブ感受性
AML, MDS	mWT1遺伝子	定量的 RT-PCR	治療効果判定
イリノテカン投与対象患者	UGT1A 遺伝子	ゲノム多型解析	イリノテカン感受性

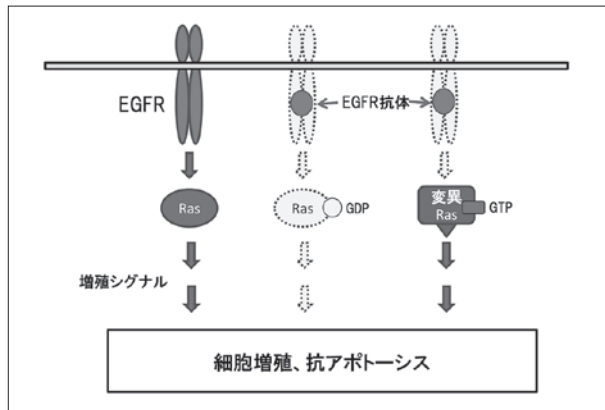
の強弱など、個体の疾患感受性や治療感受性を決めているのが遺伝子多型であり、GWASなどの最近の塩基配列決定技術の大幅な進化により個別化医療の根幹をなす医療情報として注目されている。

### 3. 体細胞遺伝子異常と遺伝子多型

古川らは、ヒト DNA を用いて遺伝情報を解析するゲノム・遺伝子解析研究を、対象とする遺伝子の由来から大別して次の3つに分類している<sup>1)</sup>。①感染症の原因となった病原微生物（細菌やウイルス）由来の遺伝子を対象とする病原体核酸検査、②後天的に身体の一部の細胞のみに生じた遺伝子の変化を明らかにする体細胞遺伝子検査、③個人が生まれながらに有し、生涯変化しない生殖細胞系列変異を明らかにする遺伝学的検査、の3つである。②は癌原遺伝子や癌抑制遺伝子上に生じた突然変異や欠失などの遺伝子異常の検索であり、③は遺伝子多型解析とよばれるものである。現在、保健収載されている癌を対象としたゲノム・遺伝子検査を表1に示すが、この中でK-ras、EGFR、Her2、c-Kit 遺伝子解析は②の体細胞遺伝子検査に相当する

ものであり、対象となる細胞やDNAは患者個人のものであるが個人の身体の遺伝学的情報とは基本的にかかわりがない。あくまでも「癌」の遺伝子異常情報である。一方、表1のUGT1A 遺伝子多型解析は③の生殖細胞系列変異解析に相当する。遺伝子多型とは、人口の1%以上の頻度で存在する遺伝子の変異のことであり、一般的には病的影響を与えない。全ゲノム中には300万～1000万カ所の、ひとつの塩基が他の塩基に置き換わっている一塩基多型 (SNPs) が存在することが知られており、遺伝的背景の個別化マーカーとして注目されているなど、「個人」の遺伝情報である。これは遺伝子異常と違って生涯変化しないものであり、個人の同定に利用できるなど、その取り扱いには十分注意を払う必要がある。②と③の遺伝子解析は、よく混同されることがあるが、その情報源となるDNA変化と疾病における意義を熟知し診療情報として適切に利用するとともに、患者への説明にも注意を払う必要がある。

図1 EGFR シグナルと K-ras 変異



#### 4. 大腸癌の K-ras 遺伝子変異と薬剤感受性

Ras 遺伝子がコードする Ras タンパクは G タンパクの一種である。G タンパクとは、ホルモンや神経伝達物質などの受容体を介した細胞内シグナル伝達経路で、情報を変換し伝達する因子として機能するタンパク質であり、細胞の増殖や分化に関係する情報の伝達に参与している。細胞に刺激が加えられると G タンパクは GDP 結合型から GTP 結合型に変換する。この GTP 結合型は細胞内で生化学的反応を引き起こす。通常 Ras タンパク質は刺激が加わらなければ GDP 結合型だが、がん化能を有する変異した Ras タンパク質は GTP に強い親和性を示し、常に GTP に結合した状態であって細胞を増殖に向かわせる原因になっていると考えられている。

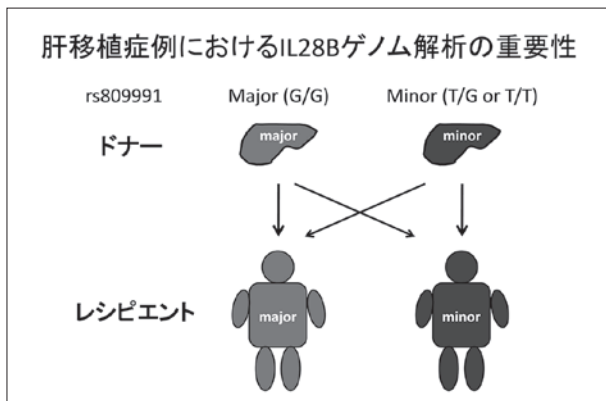
近年 EGFR からのシグナル伝達をブロックする EGFR 抗体が開発され、抗がん剤との併用で高い抗腫瘍効果を示しているが、2008年に K-ras 変異が EGFR 抗体薬の感受性に参与していることが *New Engl J Medicine* 誌に発表された<sup>2)</sup>。その概略を図1に示す。変異した K-ras が変異している患者では常

に「オン」状態であるため、例えシグナル上流にある EGFR をブロックしてもシグナルが経路下流に伝達され続けるため、結果として癌細胞は成長し続ける。すなわち、変異 K-ras 遺伝子を有する患者に対しては、EGFR 抗体薬の効果がないことが予想されるわけであるが、*NEJM* 誌では実臨床においてこの K-ras 遺伝子変異が EGFR 抗体薬の感受性に有意に影響を与えることを証明した。この研究成果は本邦でも実証され、現在では大腸癌に対し化学療法を選択する場合、まず腫瘍生検組織における K-ras 遺伝子変異を検査し、その変異の有無により化学療法レジメを決定することが標準治療とされている。

#### 5. 肝移植における IL28B 遺伝子多型の解析

2001年にヒト全ゲノムの配列が決定され、その後の急速な技術革新により、一度に50～100万カ所の SNP が高い精度でタイピング可能となり、さまざまな疾患感受性遺伝子座位が同定されてきた。C型肝炎に関しても IL28B 遺伝子周辺の SNP が IFN 治療効果と強く相関することが報告され、新たな治療戦略の

図2 肝移植におけるゲノム多型



指標として注目されている。本邦では IL28B 遺伝子近傍に位置する rs8099917 (T:major allele, G:minor allele) の多型が、慢性 C 型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果と極めて効率に相関することが明らかとなり、現在では IL28B 遺伝子多型解析は保険収載され、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果予測因子として臨床応用されている。

肝移植症例を考えた場合、図2のごとく異なる多型を持つ臓器が移植される可能性もあり、そのような場合のインターフェロン感受性については全く未知であった。われわれは C 型肝炎レシピエントに対する生体肝移植における IL28B 遺伝子多型解析の臨床的意義について報告した<sup>3)</sup>。レシピエント、ドナー両者が major allele であれば VR 率80%、SVR 率57%と高い奏効率が得られるが、いずれか一方が minor allele 保有者であると、VR 率40%、SVR 率20%と、両者が minor allele 保有者であった場合の VR 率46%、SVR 率20%と同程度まで、著明に奏効率は低下することが明らかとなった。

## 6. おわりに

遠くない将来、全ゲノム解析が日常診療に浸透し、抗がん剤や放射線治療感受性のみならず、副作用予測、さらには手術後予後予測や術後合併症予測など、あらゆる医療分野でゲノム・遺伝子解析が汎用されるようになるであろう。これらの遺伝情報を基礎にした「テーラーメイド医療」「個別化診療」を実践していくためにも、その背景にある知見に対する理解を十分に深め、これらの遺伝情報を適切に利用していくことが重要である。

### 文献

- 1) 古川俊治、ゲノム・遺伝子解析研究の現状と課題、慶應法学 2011(18), 15-44.
- 2) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359(17):1757-65.
- 3) Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T, et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. Gastroenterology. 2010 ;139(5):1577-85.