

## がんの遺伝学的特徴を理解する

### 要旨

最近のがん病理報告書は、腫瘍ゲノムに存在するか否かにかかわらず「ドライバー遺伝子変異」に一般に言及しています。このため、保険会社の医長、アンダーライター、支払査定者にとって、少なくとも遺伝学的特徴や変異のほか、標的療法やそのメカニズムの基礎知識が不可欠なものになってきています。全ゲノム、全エクソームおよび他のゲノムシーケンシングに要する価格が急速に下落し続ける状況を受けて、相当量の遺伝情報を含むさらに複雑な病理報告書を正しく解釈する必要があります。

進行がんに対して標的療法を行った場合、短期的には生命保険や特定疾病保険の査定方法に影響を与える可能性は低いものの、支払査定方法や医療関連商品のコストに大きな影響を及ぼす可能性があります。

当記事では、遺伝学がいかにかんがいの発症、治療、予後に寄与しているかについて考察します。通常使用される用語をはじめ、遺伝学の概要を説明し、さらによくみられる遺伝子変異のいくつかについて論じ、がんで発生する変異の例を示します。

### はじめに

TI（日本のリビングニーズ特約と類似した末期疾患の保障）において、今後12カ月以内に死亡が予想される場合に支払われる商品における保険金請求の例を以下に示します。

非喫煙者の51歳男性に、4カ月前に非小細胞肺癌（NSCLC）のサブタイプである腺がんに対してアファチニブ（チロシンキナーゼ阻害薬）の投与が開始されました。

患者の病理報告書には次のように記録されています。

- ・ ステージ4B、病期T3 N3 M1b（PET陽性の右肺門、縦隔ならびに頸部リンパ節と肝臓および骨への遠隔転移に基づく）。
- ・ 腫瘍はALK-IHC陰性、ROS1-IHC陰性、PD-L1 10%陽性、EGFR ctDNAエクソン19欠失陽性である。
- ・ PD-L1発現レベルが10%であるため、第一選択免疫療法は適応でない（発現レベルが50%以上で治療対象）。
- ・ エクソン19欠失を伴うEGFR変異陽性であったため、アファチニブを処方。

### 執筆者について



**Dr. John J. Lefebre BSc (Hons) MD FRCPC**  
Medical Consultant – GST  
RGA International, Toronto, Canada  
jlefebvre@rgare.com

ルフェーブルは、RGAのグローバル・メディカル・サポートチームのメンバーであり、任意再保険や商品開発へのアドバイス、社内外トレーニング、顧客サポートに従事するとともに、業界団体での講演活動も行っています。ルフェーブルは、アルバータ大学（カナダ・アルバータ州）で医学博士の学位を取得し、トロント大学大学院で緊急医療分野の研修を終えました。また、ハリファックス（カナダ・ノバスコシア州）およびトロントの病院で幅広い臨床指導を行った経験を有します。ルフェーブルはカナダ生命保険医長会のメンバーでもあります。

この報告書は、がんの分子プロファイリングをかなり利用しています。腫瘍で同定された遺伝子変異のいくつかは、治療や予後に関連する可能性があり、被保険者の余命および保険金支払に影響を及ぼす可能性があります。

## 遺伝学の概観

がんの発症、治療、予後に対する遺伝学の影響を把握するためには、保険会社の医長、アンダーライター、支払査定者が、遺伝学やがんゲノムの基本を復習しておくことが重要です。

- ・ 遺伝情報の基本単位は、二本鎖デオキシリボ核酸（DNA）分子です。DNAの構成単位は、ヌクレオチドと呼ばれています。各ヌクレオチドはリン酸、糖およびアデニン（A）、シトシン（C）、グアニン（G）、チミン（T）の4つの塩基分子のうちの1つで構成されます。
- ・ DNAの特徴的な二重らせんは、上で示した塩基が対になることで形成されます。シトシンはグアニンと（C：G）、アデニンはチミンと（A：T）必ず対になります。ヒトのDNAには、約30億の塩基対が含まれ、それらが全ゲノムを表し、2万～2万5000の遺伝子をコードします。
- ・ ヌクレオチドは、コドンと呼ばれる3文字の符号でグループ化されています。各コドンは、1つのアミノ酸をコードします。アミノ酸は、タンパク質の構成単位です。このようなコード化は、DNA鋳型から「転写された」メッセンジャーリボ核酸（mRNA）を介して起こり、次いでmRNAがアミノ酸に「翻訳」されます。
- ・ ヒトゲノムの約3%というわずかな部分のみがタンパク質に翻訳されます。これは、ゲノムの大部分が選択的に抑制されていることを意味します。タンパク質合成のための情報をコードするゲノム部分はエクソームと呼ばれ、エクソームにタンパク質コード遺伝子のすべてが認められます。実際にタンパク質合成に使用される情報が含まれるエクソームの部分は、エクソンと呼ばれています。
- ・ イントロンは、エクソームの残りの部分を構成しエクソン間で認められますが、イントロンにはタンパク質コード情報は含まれていません<sup>1</sup>。

DNA、mRNAおよび/または最終生成物のタンパク質レベルでの変化や変異により、それぞれのがんにわずかな差が生じる可能性があります。

当記事では、DNAベースの変性と変異によって生じるがんのみに着目します。

## ドライバー遺伝子変異

特異的な遺伝子変異によって、正常な増殖から浸潤がんへと細胞のがん化が促進されると考えられています。このような変異は、遺伝性（生殖細胞系）または後天性（体細胞系）のいずれかによるもので、「ドライバー遺伝子変異」として知られています。

遺伝子内のドライバー遺伝子変異により、1つ以上の変異シグナル伝達タンパク質が形成され、変異細胞に選択的増殖という優位性が与えられます。この優位性により、腫瘍形成（腫瘍増殖）が誘導・持続され、がんの発症を促進します<sup>2</sup>。

複数のがん遺伝子（正常細胞を腫瘍細胞に変えることができる遺伝子）に生じるドライバー遺伝子変異の存在およびその同定により、同じ病理組織型のがんを分子レベルでさらに細分することができるため、腫瘍の不均一性の基盤となります。

がん細胞の遺伝子には、一般に複数の変異が含まれます。遺伝子内変異が生じた場合に、腫瘍形成を促進し可能にする約140の遺伝子が、複数の研究で明らかにされてい

遺伝子変化により、治療の際に分子標的になるドライバー遺伝子変異が生じることがあります。

す。典型的な腫瘍には、2〜8個のドライバー遺伝子変異が含まれています。残りの変異は、選択的増殖という優位性は与えられていないと考えられる変化であり、「パッセンジャー」と呼ばれます<sup>3</sup>。

がん遺伝子の形成をもたらすがん原遺伝子の活性化変異に加えて、腫瘍抑制遺伝子の不活性化につながる遺伝子異常も認められています。腫瘍抑制遺伝子の変質や変異に対する検査は、その複雑さのため依然として広くは実施されていませんが、抑制遺伝子の不活性化によって変化したタンパク質の発現を検出できる検査があります。

## がんの標的療法

がんの標的療法は、がんの増殖に関わる特定の分子標的を阻害するよう設計されています。標的療法は、正常細胞に影響を及ぼさず、細胞傷害性（腫瘍細胞を死滅させることを目的とする）ではなく細胞増殖抑制作用（腫瘍細胞増殖を抑制することを目的とする）を持っています。

がんの治療には、ホルモン療法剤、シグナル伝達阻害薬、遺伝子発現調節剤、アポトーシス（細胞死）誘導剤、血管新生阻害薬、免疫療法剤、毒素送達分子など、さまざまな標的薬が使用されています。

標的療法は次の2種類に分けることができます<sup>4</sup>。

- ・細胞表面の特異抗原を標的とするモノクローナル抗体療法。このような薬剤の名称の末尾には、“mab”（モノクローナル抗体を示す）がつきます。
- ・細胞膜に侵入し、細胞内の特定タンパク質の活性を阻害する低分子療法。このような薬剤の名称には、タンパク質を阻害するという特性を示す“-ib”が末尾につきます。

## がんの遺伝子変化

がんでは多くの遺伝子変化が生じます。このような変化により、治療の際に分子標的になるドライバー遺伝子変異が生じることがあります。よくみられる変異タイプのいくつかについて以下で説明します。

### ・点変異

一塩基多様性（SNV）としても知られている点変異では、塩基置換が生じ、これはコードされたアミノ酸の変化をもたらす場合ともたらさない場合があります。遺伝子のSNV検査は、簡単に実施できる検査の一つです。

SNVの一例が、BRAF c.1799T>A (V600E) 変異です。これは、プロテインキナーゼのRAFファミリーメンバー（ARAF、BRAF、CRAF [RAF1]）であるプロテインキナーゼBRAFの特異的変異です。RAS/RAF/MEK/ERK経路のRASの下流にある、この変異により、制御不能の細胞増殖が起こります。この変異はV600位の全BRAF変異の80〜90%を占め、悪性黒色腫の40%に生じます<sup>5</sup>。

V600E変異では、c.1799のチミンがアデニンに置換され、BRAFでは600位のアミノ酸バリンがグルタミン酸に置換されることでキナーゼ活性が亢進します<sup>6</sup>。

悪性黒色腫患者では、BRAF V600E変異がBRAF阻害薬を用いた標的療法に対する感受性を上昇させます。BRAFキナーゼ阻害薬のベムラフェニブを用いた試験では、BRAF V600E変異陽性の転移性黒色腫患者で50%を超える奏効率が示されました。この治療の問題点は、治療初年度に、ほぼすべての患者に治療抵抗性および腫瘍進行が生じることです<sup>7</sup>。併用療法は単剤療法よりも効果が持続する可能性があることが複数の研究で示されています<sup>8</sup>。



## ・ 遺伝子挿入/欠失

この種の変化では、ゲノムのコーディング（エクソン）にヌクレオチドが挿入されたり欠失していたりします。このような異常は通常、エクソーム全体のシーケンシングにより検出され、選択したいくつかの遺伝子のみではなくエクソンをシーケンスします。これは、患者のDNA中のすべてのヌクレオチドのシーケンスを行い、ゲノムに生じるあらゆる変化を特定することができる、全ゲノムシーケンシングとは異なります。

一部のがんでは、挿入変異、欠失変異の両方が認められることがあります。例えば、NSCLCでは、EGFR（上皮成長因子受容体）エクソン19欠失とヒト上皮成長因子受容体（HER2）エクソン20挿入が認められることがあります。EGFRは、受容体チロシンキナーゼ（RTK）です。エクソン19欠失は、EGFR変異肺がんの48%で生じます<sup>9</sup>。

NSCLCを対象にドライバー遺伝子変異のスクリーニングを行ったところ、米国では患者の約10%、東アジアでは患者の35%にEGFRの腫瘍関連変異が認められました。EGFRが活性化されることにより、細胞生存および細胞増殖に関連する経路が活性化されます。

進行NSCLCでEGFR変異が認められる場合、予後が良好で、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、オシメルチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に対する感受性が強く期待されます<sup>10</sup>。

NSCLCで見られる挿入変異は、受容体チロシンキナーゼ（RTK）のファミリーにも属するHER2遺伝子と関連しています。この場合、エクソン20にG776 (YVMA)が挿入されることでHER2キナーゼ活性が亢進され、細胞生存、侵襲性、発がん性が促進されます。現在、このような変異が標的療法に及ぼす影響について研究されています<sup>11</sup>。

標的にできるドライバー遺伝子変異が認められると、NSCLCの治療における標準化学療法に対して標的療法を第一選択の治療にできる可能性があります。フランスで実施された2016年の研究では、進行NSCLC患者を対象に既知の発がん性ドライバーの分子プロファイリングが行われました。EGFR変異が11%、HER2変異が1%、KRAS変異が29%、BRAF変異が2%であり、解析を行った内の約50%に遺伝子変異が認められました。遺伝子変異が認められたことが患者の51%で一次治療の選択に影響し、一次治療後の無増悪生存期間（10カ月vs. 7.1カ月）および全生存期間（16.5カ月vs. 11.8カ月）が延長しました<sup>12</sup>。

## ・ 遺伝子増幅

この変異は遺伝子のコピー数の増加がみられる場合に生じます。がん遺伝子が遺伝子の増幅領域に関与する場合、その結果生じるがん遺伝子の過剰発現が腫瘍形成の原因になる可能性があります。

増幅変異の例としては、乳がんでのHER2過剰発現があります。17番染色体のHER2含有領域（すなわちq11-12）の増幅によりHER2がん遺伝子が過剰発現し、これは、乳がん全体の18〜20%で発生します。他のメカニズムでもHER2遺伝子が過剰発現しますが、もっともよくみられるのが遺伝子増幅です<sup>13</sup>。

先に述べたように、HER2（ERBB2）はチロシンキナーゼ受容体（RKT）の一つをコードします。乳がんでのHER2過剰発現は、乳がんの再発率や死亡率の上昇と関連しています。そのため、早期および進行期乳がんに対して、効果的な抗HER2標的薬、特にモノクローナル抗体が推奨されています（具体的には、早期および進行期乳がんにはトラスツズマブ、進行期乳がんに対してはペルツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、ラパチニブが適応）。

標的療法の費用は甚大で、治癒率は依然として期待を下回っています。

遺伝子増幅に加えて、他の一塩基多様性（点変異）のいくつかが、乳がんの1.6～2.0%で同定されています。このような活性化変異にも腫瘍形成の促進がみられ、先にあげたHER2標的モノクローナル抗体のいくつかに対して抵抗性または感受性を示す原因となる可能性があります<sup>14</sup>。

## ・ 遺伝子融合

融合は、遺伝子における2つ以上の部分の遺伝子組み換えであり、通常は互いに隣り合わないDNA領域が融合します。これにより、異なる調節領域と追加された調節領域のいずれか、または両方が得られる可能性があります。このようながん遺伝子の融合では、パートナーの一つが少なくとも1つのがん遺伝子を含み、その結果、融合されたがん遺伝子に基づくタンパク質の翻訳が行われます。

融合遺伝子の代表的な例として、フィラデルフィア（Ph）染色体として知られる22番染色体に異常を来す転座があります。Ph染色体は、9番染色体と22番染色体間の均衡転座によって生じ、t(9;22) (q34.1;q11.21)と表されます。染色体9q34上のABL1遺伝子の22番染色体への転座により、BCR遺伝子とABL1遺伝子が融合し、BCR-ABL1白血病がん遺伝子が形成されます。ABL1はチロシンキナーゼであり、BCR-ABL1融合遺伝子により特有のBCR-ABL1融合タンパク質（制御不能な増殖の原因となる恒常的に活性のある調節解除されたチロシンキナーゼ）を産生します<sup>15</sup>。症例の95%では、t(9;22) (q34.1;q11.21)転座により、慢性骨髄性白血病（CML）の発症および診断に必要なBCR-ABL1融合遺伝子を生じます<sup>16</sup>。

他の転座でもBCR-ABL1融合遺伝子が生成され、別の白血病表現型と関連する可能性があります<sup>17</sup>。

ABL1キナーゼ阻害薬は、BCR-ABL1陽性悪性腫瘍に対する標的療法として使用されています。イマチニブは、CML用に開発された最初のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）です。イマチニブは、発がん性のBCR-ABL1融合タンパク質の活性を阻害することによって抗腫瘍効果を発揮します<sup>18</sup>。イマチニブを投与することで、細胞遺伝学的完全寛解（Ph染色体細胞がまったく検出されない）が高率に得られ生存期間が延長したものの、患者の30～40%が薬剤抵抗性または薬剤不耐性を発現します<sup>19</sup>。

このような薬剤抵抗性の一部は、BCR-ABL1融合遺伝子のチロシンキナーゼドメインの一塩基多様性（点変異）によるものです。こういった薬剤抵抗性のCML患者を治療するために第二世代のTKIが開発されています<sup>20</sup>。

標的療法は支払査定での判断の過程に重大な影響を及ぼす可能性があり、さらにまた、医療関連商品のコストを増大させます。

## 費用に関して

標的療法の費用は甚大で、治癒率は依然として予想を下回っています。例えば、転移性黒色腫に対してダカルバジンを用いた標準化学療法を実施した場合の全生存期間中央値は5.6～7.8カ月です。転移性黒色腫に対して使用するBRAFキナーゼ阻害薬のベムラフェニブの費用は、1カ月あたり13,000米ドルを要し、生存期間中央値が15.9カ月です。ベムラフェニブを用いた治療が奏効しない患者には、免疫調整薬のイピリムマブが投与されることが多く、その費用は1コースあたり150,000米ドルで、奏効は患者のわずか10～15%でしか得られず比較的限られたものであり、生存期間中央値は19.9カ月です<sup>21,22</sup>。以上のことから、さらに標的療法が開発されて利用できるようになるにつれ、社会や医療制度が、限られた医療資源の割り当てや割り振りをどのように行うかを判断する必要があります。

## 結論

がんは、多数の遺伝子変異が細胞増殖、細胞生存、細胞抑制に関与する経路を変化させることによって発症するものと考えられています。各がんには、それぞれに関連した多数の変異があると思われ、これらすべてが、分子標的療法に対する感受性と抵抗性のいずれか、または両方に影響を及ぼす可能性があります。

特に進行性腫瘍に関して、短期的には、標的療法が従来の生命保険や特定疾病保険商品の引き受け査定に重大な影響を及ぼすことはなさそうです。ただし、支払査定での判断の過程（上で示した末期疾患の保険金請求などの場合）に重大な影響を及ぼす可能性があり、さらにまた、医療関連商品のコストが大幅に増大することは確実です。 **RF**

注：ウェブサイト“My Cancer Genome”（[www.mycancergenome.org](http://www.mycancergenome.org)）は、病理報告書に記載される遺伝子変異に関する情報の貴重な参考資料です。

## 参考資料

1. Pao W, et al. Detecting Gene Alterations in Cancers. My Cancer Genome. 2015. <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/detecting-gene-alterations-in-cancers/>
2. Sequist LV, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. Literature review current through Dec 2017. [https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer%0A&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer%0A&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Vogelstein B, et al. Cancer Genome Landscapes. Science. 2013 March 29; 339(6127): 1546–58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749880/>
4. Abramson R. Overview of Targeted Therapies for Cancer. My Cancer Genome. 2017. <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>
5. Vnencak-Jones C, et al. Types of Molecular Tumor Testing. My Cancer Genome. 2016. <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/types-of-molecular-tumor-testing/>
6. Lovly CM, et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. PLoS One. 2012;7(4):e35309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536370>
7. Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782>
8. Ascierto PA, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30122-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30122-X/abstract)
9. Mitsudomi T, et al. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. FEBS J. 2010 Jan;277(2):301-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922469>



## 参考資料

10. Lovly C, et al. 2015. EGFR Exon 19 Deletion in Non-Small Cell Lung Cancer. My Cancer Genome. Available at: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/egfr/21/>.
11. Wang SE, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cancer Cell. 2006 July;10(1); 25-38. [http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(06\)00179-6](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(06)00179-6)
12. Barlesi F, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016; 387(10026):1415. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00004-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00004-0/abstract)
13. Shih-Wen L, et al. HER-2 gene amplification in human breast cancer without concurrent HER-2 over-expression. SpringerPlus. 2013, 2:386. <http://www.springerplus.com/content/2/1/386>
14. Bose R, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov. 2013 Feb;3(2):224-37. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220880>
15. Shaver A, et al. BCR-ABL1 in Chronic Myeloid Leukemia. 2013. My Cancer Genome. Available at: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/chronic-myeloid-leukemia/bcr-abl1/?tab=0>
16. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. Blood. 2008; 112:4808-17. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-077958>
17. Shaver A, et al. BCR-ABL1. My Cancer Genome. 2015. <https://www.mycancergenome.org/content/disease/chronic-myeloid-leukemia/bcr-abl1/?tab=0>
18. Santos FP, et al. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia. Cancer J. 2011 Nov-Dec; 17(6): 465-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157290>
19. Shaver, A., Jagasia M. 2016. Molecular Profiling of Chronic Myeloid Leukemia. My Cancer Genome. <https://www.mycancergenome.org/content/disease/chronic-myeloid-leukemia/>.
20. Soverini S, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood. 2011 Aug 4;118(5):1208-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562040>
21. Curl P, et al. Cost-Effectiveness of Treatment Strategies for BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. 2014. PLoS ONE 9(9): e107255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198196>
22. Wolochok JD, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1345-56. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709684>



本誌は、ReFlections (RGA's Medical Underwriting Newsletter) の日本語版です。

© 2018, Reinsurance Group of America, Incorporated.

無断複写・転載を禁じます。RGAは、本誌において提供される情報の正確性を確保するために相応の努力を払うものとし、いかなる不正確な記述や脱落があろうとも、これによる一切の責任を負いません。

RGA リンシュアランス カンパニー 日本支店

〒107-6241 東京都港区赤坂9丁目7番1号 ミッドタウンタワー41F

TEL 03-3479-7191 (代表)

URL <http://www.rgare.com/>