

日本型セルフケアへのあゆみ 第20回

よくわかるがんゲノム医療③：  
進行がんのセルフケア

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー  
日本セルフケア推進協議会業務執行理事

**医学のあゆみ** 別刷

Vol. 285 No. 4 2023. 4. 22

## 日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー  
日本セルフケア推進協議会業務執行理事  
日本在宅がん療養財団代表理事

人生において、元気でいることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関わることは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

# 第20回 よくわかるゲノム医療③： 進行がんのセルフケア

### POINT

- ヒトの細胞は成人の体になるまで40回以上分裂し、多数の複製エラー（読み間違い）を起こしていく。がんではエラーの起こるスピードが4~100倍に加速化する。がんが大きくなることだけが進行がんではない。ゲノムが不安定になって、薬剤などの治療に耐性になったり、違う臓器に転移できるよう変異したりすることが、進行がんの本質である。
- 進行がんの治療は、ネオアンチゲンを標的とする mRNA ワクチンや、がん細胞を攻撃するリンパ球を作る CAR-T 細胞療法などの個別化医療が中心となる。現在、ゲノム修復不全ながんに対する PARP 阻害薬や、ネオアンチゲンの多いマイクロサテライト異常高値のがんへの免疫チェックポイント阻害薬という、補助療法がゲノム医療として行われはじめている。

### 生きることはゲノムのキズを増やしていくこと

高齢化社会になりがんの罹患率は増加し、二人に一人はがんになる時代となった。進行がんはわが国における最も重要な死亡原因である。ゲノムを詳しく見ていくと、長く生きていくこと自体で、ゲノムの複製エラーが増えていくことがわかってきた。

まず、遺伝病につながる生まれつきのゲノムの変異(病的バリエーション)が、がんについてだけでも数百種類判明している<sup>1,2)</sup>。

図1に、病的バリエーションの検出から、どこでゲノムに複製エラー(読み間違い)が生まれたかをまとめる。まず、父または母から変異が遺伝する場合がある(図1-①)。この場合は、最初の1個の受精卵に変異があり、そこから作られる子どものすべての細胞にこのバリエーションが伝わることになる。

一方、両親のゲノムには変異はなくても、精子または卵子の作られる過程、受精卵のできるとき

に複製エラーが生まれる場合もある(図1-②または③)。こうした場合には、この人が子孫に変異が遺伝していく病的バリエーションの発端者とよばれる。以上の変異は、1個の受精卵から作られていく全身の細胞にみられ、先天的な変異といわれる。

一般の多くのがんは、生きていくなかで次第に遺伝子の複製エラーが増えていき、また、タバコやウイルス、化学物質などで遺伝子のキズが増え、がんになる(図1-④)。また腫瘍ができ、悪性化すると、遺伝子の複製エラーの数が増えていく(図1-⑤)。こうした変異は、変異が起こった細胞から分裂して作られた特定の細胞だけにみられるため、後天的な変異といわれる。

### ゲノムのキズは人生の履歴

ヒトの成人は数十兆個の細胞からできている。体を構成するすべての細胞は、1個の受精卵が分裂を繰り返した結果、生じたものである。医学の進歩により、ヒトの細胞が複製されるときにどの程度、エラー(読み間違い)が起こるかが測定でき

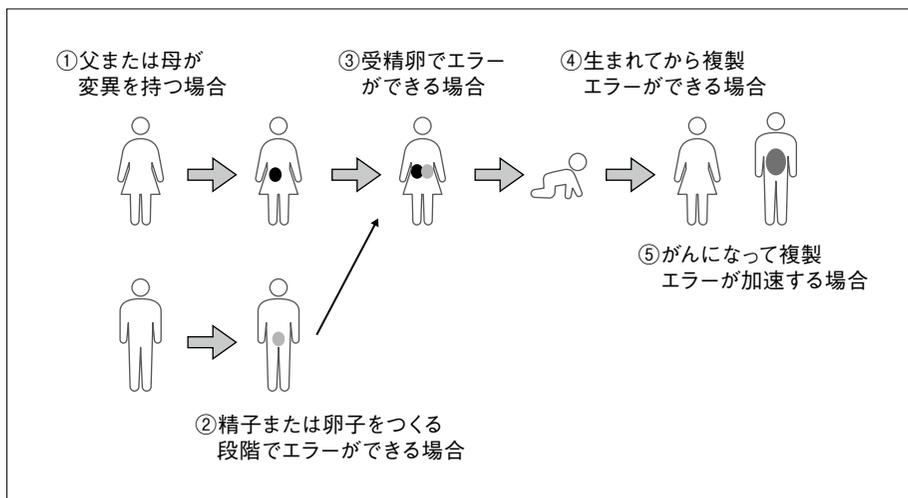


図 1 遺伝子の複製エラーはどこでできる？

るようになってきた。胎児の細胞や、手術のときに切除された組織の細胞での配列から見て、1回の分裂で1.1~1.3個程度の読み間違いがあると報告された<sup>3)</sup>。

生まれながらにして(先天的に)遺伝子に変異がないヒトでも、加齢につれて複製の読み間違いのミスが溜まっていく。ヒトは生きていくと、汚れた空気も吸うし、化学物質の入った食品も食べる。ウイルスにもかかるし、紫外線にも当たる。生きていくことはゲノムの変異を重ねていくことであり、老いるとはそういうことである。エラーというより、人生の履歴とか個性といってもいいかもしれない。

1個の受精卵が数十兆個の細胞になるには、最低でも40回以上分裂しないといけないから、われわれが成人になるころにはどの細胞も平均40個以上のミスを持っていることになる(図2)。

さらにこの論文<sup>3)</sup>では、16種類の腫瘍の131個のバイオプシーのサンプルでの配列を読み、分裂ごとにエラーの確率が4~100倍上がると報告されている。1cmの腫瘍は10億個程度のがん細胞からなるので、30回程度は分裂していることになる。すくなくとも120~3,600個以上のゲノムの複製エラーを持っていることになる。

一般に、早期がんは抗がん剤や放射線、手術で治療できることが多い。しかし、ゲノムの変異が

多いと、薬剤耐性のがん細胞もできやすくなる。また、正常な細胞は本来決まっている臓器にとどまっているが、変異が起ると浸潤や転移をして、他の臓器に侵入して増殖してしまう。

このように、ゲノムが不安定なほど、がんの治療後の再発や転移が増えていく。

### 進行がんの治療は個別化医療になる

ゲノムの不安定性で多様化した進行がんの治療は、図3に示すように、個々のがんのゲノムの変異に対応した“個別化医療”が求められる。

従来の抗がん剤治療は、再発や転移を恐れて、正常な細胞が耐えられる最大量を使用することが多い。しかし、ゲノムの変異が多いと薬剤耐性のがん細胞が増え、抗がん剤の量を増やしても根治は難しい。“苦しくて、効果は一過性”という患者にとっては辛い治療になる。

ゲノムが不安定となり変異が増えると、たくさんの異常タンパク質が作られ、それが“ネオアンチゲン”という体の免疫による排除の対象となることがある。だが、ゲノムの不安定ながんで、どんなネオアンチゲンが生まれてくるかは、がんごとに異なる。そこでがんを手術で切除するか、バイオプシーで採取してゲノムの配列を読み、どんなネオアンチゲンを作っているかがわかれば、これに対するワクチンを作ることが可能になる。

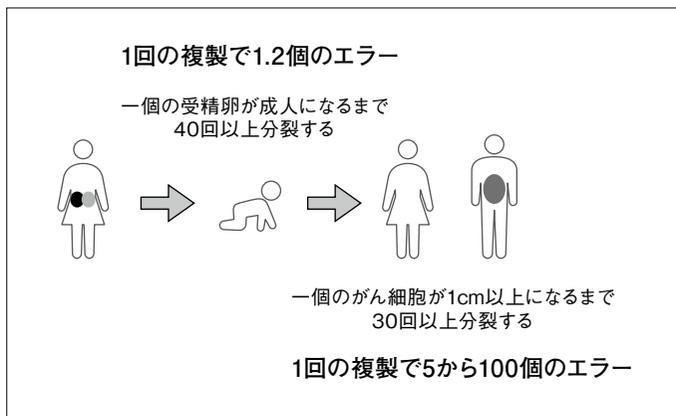


図 2 ゲノムのキズは生涯増え続け、がんになるとさらに加速する<sup>3)</sup>

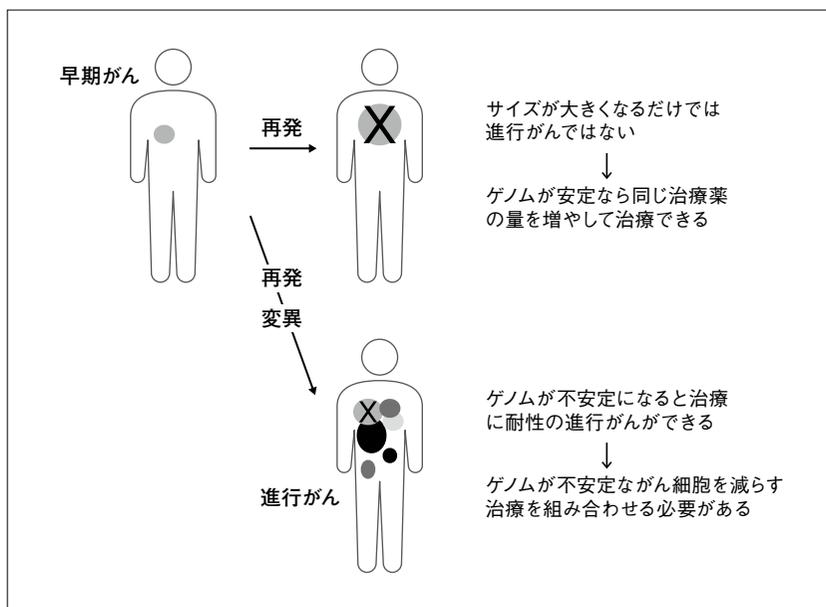


図 3 進行がんに対する個別化医療

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックのなか、モデルナ社とビオンテック社・ファイザー社が開発した mRNA ワクチンは、筋肉への少量の注射で免疫を誘導し、従来の手法を凌駕する強力な感染予防効果を示した。

モデルナ社は、がんの個々のサンプルのゲノム配列をシーケンスして、20 個程度のネオアンチゲン配列を含む mRNA ワクチンの臨床試験を開始している<sup>4)</sup>。

モデルナ社とメルク社は 2022 年 12 月のプレスリリースで、ペムプロリズマブと個別化 mRNA がん治療ワクチン「mRNA-4157/V940」の併用療法が、完全切除後の III 期/IV 期の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法として、ペムプロリズマブ独投与と比較し、主要評価項目である無再発生存期間(RFS)について統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある改善を示した、と報告した。

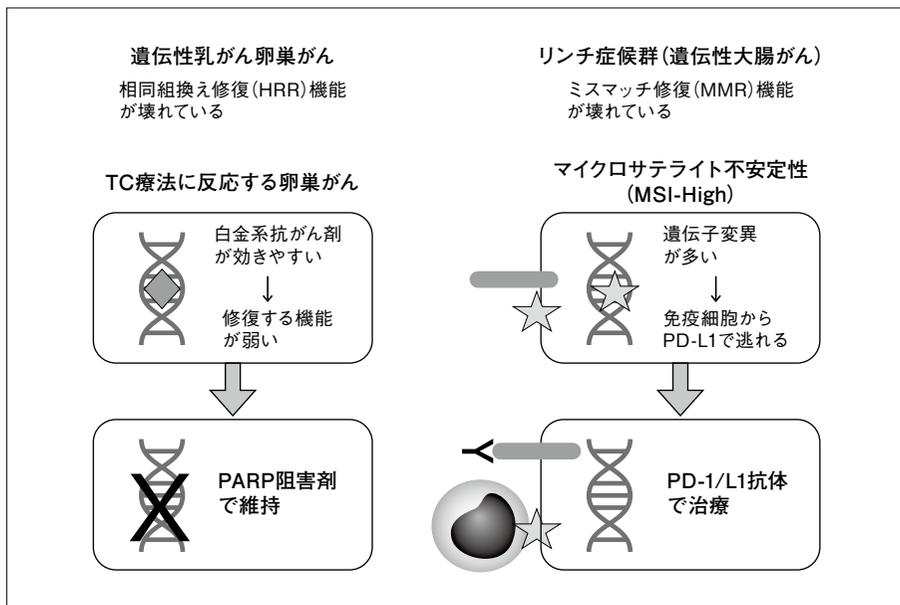


図 4 PARP阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬

## 現状でのゲノム医療：副作用を減らす

現在の日本では、まだ個別のゲノム配列決定などが難しい。現状では、図4に示すゲノムの不安定性が増えている進行がんには、修復エラーを使った2種類の治療薬が認可されている。事例をあげて紹介する。

### ・事例1(Aさん, 60代女性)

Aさんは1年前から腹部が腫れてきて、診察の結果、卵巣がんで腹水が溜まっており、お腹にがん細胞が散っているステージⅢと言われた。手術自体は思ったより楽だったが、その後、パクリタキセルとカルボプラチンという2種類の異なる作用の抗がん剤を組み合わせたTC療法を6回受けたところ、手の痺れや痛みの副作用がとてもしんどかった。

治療の間はほとんど仕事どころではなくなった。外来で抗がん剤の点滴を受けて帰るのだが、1週間は痛みや痺れがつづく。だが、主治医は回復した3週間後にしか診察しないため、副作用中の苦しさを受け止めてくれない。6回の治療を必死に我慢して終えたが、もし再発しても二度と受けたくないと感じた。

そこで、副作用の強い制がん剤の注射薬は中断し、飲み薬のPARP阻害薬で維持療法を行っていくこととなった。

### ・事例2(Bさん, 50代男性)

Bさんは職場の検診で便潜血を指摘され、精密検査で大腸がんと診断され、術前の放射線療法と手術を受けた。リンパ節に転移していたところがあり、術後化学療法を受けた。手術後は順調だったが、半年後からマーカーが上昇しだし、腹部の不快感がでていた。CT検査で再発が発見され、がん組織の検査でマイクロサテライトの変異が多いことがわかった。抗PD-1抗体(ペムブロリズマブ)の投与を受けるようになった(図4右側)。現在、がんの進展は落ち着いている。

Aさんの卵巣がんは、DNAに結合して複製エラーを増やす抗がん剤(TC療法のカルボプラチン=副作用が強い白金製剤)が使われて、最初は有効であった。副作用を考慮して、PARP阻害薬でDNA修復機能も抑えて、がん細胞を破綻させる治療法が有効である<sup>5)</sup>。

Bさんの場合、検査によってマイクロサテライトという配列に異常が溜まっているとわかってい

る。これもゲノムの複製エラーがあったときの修復機能が壊れていることを示す。そのために遺伝子の変異がたくさんでき、ネオアンチゲンとよばれる変異タンパク質がたくさん作られている。そこでネオアンチゲンを持つ細胞をリンパ球が攻撃すれば、進展を抑えることができる。図4右に示すように、免疫を抑えているPD-L1というタンパク質への抗体医薬品(ペムブロリズマブ)で免疫を活性化すると、リンパ球がネオアンチゲンを持つがん細胞を殺すようになる<sup>6)</sup>。

こうした卵巣がんや大腸がんの進行がんのゲノムの不安定な状態は、先天的な「遺伝性乳がん卵巣がん症候群」や、遺伝性大腸がんの「リンチ症候群」で研究されてきた。先天性の *BRCA1* や *BRCA2* 遺伝子の変異を持つ乳がんや卵巣がんには PARP 阻害薬が有効なことは、前回も解説したとおりだ。しかし、乳がん卵巣がんの進行がんのなかで、*BRCA1* や *BRCA2* の変異はそれほど多いわけではない。多くのがん種では、いまだゲノム医療の恩恵も届かず、治療法が見つからない場合が多い。わが国では、進行した大腸がんでもマイクロサテライト不安定性が高頻度で免疫療法が有効な人は3~4%程度<sup>7)</sup>、多い報告でも10%程度である。

### おわりに

第二次大戦前の結核や、1980年代の AIDS のように、不治の病と思われていた病気が“治療可能な病気”という認識に変わるには、検査や治療体制、治療薬の開発はもとより、差別をなくし社会

全体での病気への寛容な受け入れ、つまり社会全体が変わる必要があった。

ゲノムがほぼ解読されて20年たち、数百種類の病的バリエーションをまとめて検査できる「ゲノムのパネル検査」のデータがわが国では集計されつつあり、対処法の検討も進んでいる。しかしパネル検査も、病的バリエーション保因者とわかった場合のサーベイランス検査も、まだ公的な健康保険で受けられるケースは限られている。

まだがんについてはわからないことも多く、これからも画期的な治療法が見つかっていくだろう。以前は治療困難であった慢性骨髄性白血病のように、多くの方が飲み薬で日常生活を送れるようになったケースもある。また上記の PARP 阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬のような新たな希望となる治療法も登場してきた。

そういう意味では、将来は、個別のゲノム配列に基づく、ネオアンチゲンを標的とした治療が臨床応用可能になることが望まれているといえよう。セルフケアとして知っておくべき進行がんの治療の知識である。

### 文献/URL

- 1) 児玉龍彦. よくわかるがんゲノム医療①:がん遺伝子パネル検査. 医学のあゆみ 2023; 284: 313-8.
- 2) 児玉龍彦. よくわかるがんゲノム医療②:病的バリエーションの臨床的意義. 医学のあゆみ 2023; 284(12): 971-6.
- 3) Werner-B et al. Nat Commun 2020;11(1):1035.
- 4) Lorentzen CL et al. Lancet Oncol 2022;23(10):e450-8.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版. 金原出版; 2020.
- 6) Le DT et al. J Clin Oncol 2020;38(1):11-9.
- 7) Akagi K et al. Cancer Sci 2021;112:1105-13.

\* \* \*