

Somatic / germline変異とがん医療： 研究の最前線と臨床展開



戸井 雅和[司会]

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学教授
Masakazu Toi

三木 義男

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子遺伝分野教授
Yoshio Miki

小川 誠司

京都大学大学院医学研究科
腫瘍生物学(病理学第二講座)教授
Seishi Ogawa

山本 信之

和歌山県立医科大学医学部呼吸器内科・腫瘍内科教授
Nobuyuki Yamamoto

(発言順)

がん関連遺伝子の解析が進み、特定の遺伝子あるいは遺伝子変異に対する分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が開発され、日常診療においても遺伝子検査が不可欠になっている。治療薬の多くはsomatic変異(体細胞変異)を標的としているが、germline変異(生殖細胞系列変異)に対する治療薬の開発も行われており、その代表が乳がんなどのBRCA1/2変異に対するPARP阻害薬である。Germline変異は乳がんに限らず、多くのがんにもみられることもわかってきた。

近年は遺伝子パネル検査によって複数の遺伝子の解析を一度に行うことが可能になっている。日本でもこれまでは一部の施設で先進医療として行われてきたが、2018年末に2つの検査システムが製造販売承認され、2019年内にも公的医療保険が適用される見込みである。それに伴い、いくつかの懸念も浮かび上がっている。本来、遺伝子パネル検査は治療薬の選択を目的に行われるが、同時に潜在的な遺伝性疾患の原因遺伝子も検出される可能性がある。そのため、検査にあたっては遺伝カウンセリングの体制が必要になるが、現時点で臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーの数は十分ではないのが実情である。検査はがんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療連携病院で実施されるが、検査できる患者数は限られ、また検査結果を解釈できる人材の育成も課題となっている。

※本座談会は2018年12月27日に実施され、記載内容は2018年末時点のものとなります。

分子医学に関する最近のトピックス

戸井 本日は、お集まりいただきました著名な3名の先生方に、somatic変異(体細胞変異)およびgermline変異(生殖細胞系列変異)とがん医療に関し、最新のトピックスや現在の興味を中心、そして今後の展望についてお話しいただきます。最初に、分子医学の分野について、三木先生にお話を伺いたいと思います。

三木 トピックスとしては、DNA損傷や相同組み換え修復に関連する遺伝子の変異によって乳がんや卵巣がん、さらに前立腺がんや膀胱がんが起こることがわかっており、それ

らのがんを対象に合成致死をもたらすpoly [ADP-ribose] polymerase (PARP) 阻害薬が開発されました。

また、ミスマッチ修復遺伝子異常によって起こるがんとして大腸がんや卵巣がん、子宮体がんがありますが、それらに対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性もわかってきました。

このように、遺伝性腫瘍の原因遺伝子あるいは原因遺伝子の変異を治療標的とした新しい治療法が開発されるという方向に進んでいます。

戸井 たとえばBRCA1/2変異は日本人の一般集団でどのくらいの頻度ですか。

三木 最近、理化学研究所の桃沢幸秀先生らを中心とした