

がんの遺伝子検査
ー検査の実施と結果解釈にあたっての留意点ー

◎宮崎 彩子¹⁾

兵庫医科大学臨床検査医学 兵庫医科大学病院遺伝子医療部¹⁾

「親ががんで、親戚にもがんで亡くなっている人が多いので、うちはがん家系だ。自分にも遺伝しているかもしれないので心配。」人間ドックで問診をしていると受診者からしばしばこのような言葉を聞く。話をよく聞くと、80代になってからの前立腺がんや胃がんなど、大抵が高齢発症でがんの種類もバラバラであり、家族性のがんが疑われる家系でないことがほとんどである。

がん細胞の遺伝子検査と家族性がんの遺伝子検査には大きな違いがある。がん細胞の遺伝子変異は体細胞変異と呼ばれ、患者の体の一部の細胞に起こった遺伝子変異であり、この遺伝子変異は子孫には遺伝しない。一方、家族性がんで見られる遺伝子変異は生殖細胞系列変異と呼ばれ、卵子・精子の段階で起こった変異であり、患者の体のすべての体細胞は同じ遺伝子変異を有している。患者の卵子または精子も同じ変異を有しているため、子孫に遺伝する可能性がある。また、がん細胞の遺伝子変異はずっと同じではなく、病気の進展に伴い変化していく。このような点から血球数や肝酵素などの臨床検査項目と同じである。しかし、家族性がんの遺伝子検査では、その遺伝子変異は生まれつきのものであり、一生変化することはない。また結果が患者本人のみならず親族にも少なくない影響を及ぼすため、実施には細心の注意を払う必要がある。出来れば遺伝カウンセリングを受け、遺伝子検査を受けるメリットとデメリット、結果が陽性であればどうするか、陰性であればどうするかなど結果が出た後のことまでしっかり考えた上で実施することが望ましい。

がんは、体細胞の複数のがん関連遺伝子に変異が起こった結果、正常な細胞分裂能が失われて無制限に増殖するようになった状態である。遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）はがん関連遺伝子である BRCA1 又は BRCA2 の遺伝子変異が原因で乳がんと卵巣がんを発症する家族性がんの一つである。BRCA 遺伝子から作られる蛋白は DNA を修復する働きがある。細胞内の遺伝子は父（精子）由来、母（卵子）由来の2個あり、加齢や紫外線などで片方に遺伝子変異が起こってももう一方が正常に機能していればがんにはならない。しかし、もう一方の遺伝子にも変異が起こるとがんを発症する。HBOC の患者では生まれつき片方の BRCA 遺伝

子に変異があり機能していないので、もう片方に後天的に変異が起こればがんを発症する。このため、HBOC 患者では一般の乳がん患者に比べて高い確率で、しかも若年（50歳未満）で乳がんを発症する。

近年、遺伝子変異により起こった変化を目印にして、がん細胞に特異的に作用する分子標的薬と呼ばれる抗がん剤が登場し、がんの治療は大きく様変わりした。抗がん剤を投与する前にがん組織の遺伝子検査を行い、投与を行うかどうかを判定するコンパニオン診断が行われるようになった。

がんの発症や進展、薬剤の有効性に関わる遺伝子は数十～数百個あると考えられている。これまでの検査では、遺伝子を1個ずつ調べていたが、次世代シーケンサーの登場により、多くの遺伝子を一度に調べることが可能になった。がん細胞におけるこれらの遺伝子を一度に調べることをクリニカルシーケンスと言い、がん患者に対する個別化医療として期待されている。がんの種類別に200個程度の遺伝子を調べることであり、その患者のがんに有効な薬剤を選別するのである。

ここで問題となるのが、後天的な遺伝子変異だけでなく、先天的な遺伝子変異も見つかる可能性があることである。前述の BRCA 遺伝子の変異は、HBOC の乳がん細胞にはもちろん、家族性でない乳がん患者のがん細胞にも十数%の確率で認めらる。クリニカルシーケンスで BRCA の変異が見つかった場合、その変異が後天的なものであれば、子供への遺伝や今後卵巣がんになることを心配する必要はないが、先天性の変異であった場合は子供も今後同じようにがんになる可能性がある。

また、たくさんの遺伝子を一度に調べる場合は、治療中の臓器のがん以外の先天的な変異が見つかる可能性もある。

その他、変異は検出されるが遺伝子の機能の異常の原因となっているか、治療薬が有効か不明な変異が見つかる可能性もあり、その場合の判定はかなり難しいことが予想される。