

話題の
PROJECT

プロジェクト

**癌の
遺伝子診断**



遺伝子レベルでの解明が進む 癌のメカニズム

発症前診断を可能にする遺伝子診断技術

1996年に癌で亡くなった人は日本全国で約27万人。

全死亡者数の約30%に相当する。

癌はまさに国民全体の関心事といってもいい。

一方、癌のメカニズムが遺伝子レベルで解明されることで、

発症前に癌に対処したり、

早期発見・再発防止を行う試みがなされるようになった。

こうした癌の遺伝子診断の現状について

財団法人癌研究会癌研究所遺伝子診断研究部・三木義男部長にお話を伺った。



癌関連遺伝子の発見

癌は何によって引き起こされるのか。この問題には長年数多くの議論と研究が続けられてきた。イギリスの煙突掃除夫に陰嚢癌が多発したり、ドイツの瀝青ウラン鉱山の鉱夫の多くが肺癌で死亡するなど、発癌物質と呼ばれる外因が癌の原因ではないかと考えられた時期もあった。また癌を発生させるウイルスや細菌が分離されるのではと期待された時期もある。このときは癌は伝染するのではないかと恐れられていた。

こうした疫学的研究によって明らかになったことは、地域や生活環境・習慣など環境要因によって発生する癌に大きな違いがあることだった。また一方で、癌全体の約5～10%は、その人が持って生まれる逃れられない性質のものであることもわかってきた。

ではなぜ癌は発生するのか。このことを解明する大きな手がかりになったのは、癌を発生させるウイルスの発見だった。1910年、Peyton Rousは、ニワトリの肉腫から分離したウイル

表1 遺伝性腫瘍の原因遺伝子とその染色体座位

疾患名	染色体座位	原因遺伝子
1. 癌抑制遺伝子の異常		
家族性大腸腺腫症	5q21	APC
家族性乳癌/卵巣癌	17q21	BRCA1
家族性乳癌	13q12-q13	BRCA2
網膜芽細胞腫	13q14	RB
ウィルムス腫瘍	11p13	WT1
リーフフラウメニ症候群	17p13.1	p53
神経線維腫症1型	17q11.2	NF1
2型	22q12	NF2
フォン・ヒッペルリンドー病	3p25-p26	VHL
家族性悪性黒色腫	9p21	p16
家族性皮膚基底細胞癌症候群	9p22.3	PTC
多発性外骨腫	8q24.1	EXT1
	11p11	EXT2
2. 癌遺伝子の異常		
多発性内分泌腺腫症2型	10q11.2	ret
3. DNA修復遺伝子の異常		
家族性非腺腫性大腸癌	2p21-p22	MSH2
	3p21	MLH1
	2q31-q33	PMS1
	7p21	PMS2
	2p16	GTBP
4. その他		
多発性内分泌腺腫症1型	11q13	MEN1

スが健康なニワトリに新たに肉腫を発生させることを発見した。1960年にはウイルスが遺伝子の固まりであることが解明され、ウイルスによって遺伝子に異常が引き起こされることで発癌することがわかってきた。

ヒトの癌研究においても、発癌性を持つウイルスが人間の細胞内に内在しており、発癌物質などによる刺激を受けることで活性化され、レトロウイルスを作り出し、腫瘍を形成するのではないかと。「ウイルス遺伝子-癌遺伝子仮説」と呼ばれるこうしたモデルが提唱され、ヒトのレトロウイルス探しが盛んに行われた時期がある。この仮説で初めて発癌性のあるウイルス遺伝子を癌遺伝子と名づけている。しかしこの仮説は、分子レベルでの解析によって否定され、1970年代には急速に支持を失っていった。

「ウイルス遺伝子-癌遺伝子仮説」は否定されたが、遺伝子の基礎研究が進むにつれ、癌遺伝子というアイデア自体は、その後大きな支持を得ていくことになる。癌を発生させる遺伝子は、実は細胞の増殖に深くかかわっており、あらゆる動物に存在していることがわかった。現在ではこれを癌原遺伝子（プロトオンコジーン）と呼んでいる。

では癌はどのようにして発現するのだろうか。そのしくみを明らかにするため癌化した細胞を正常な細胞と融合する実験が実施された。当初は、異常を起こした癌遺伝子が正常細胞の遺伝子を乗っ取り、癌化すると予想されていた。しかし結果は逆

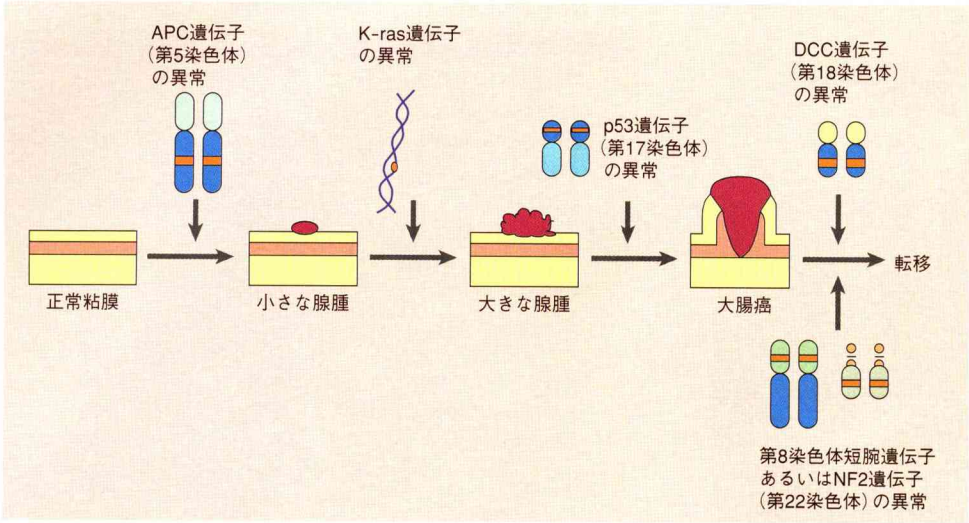


図1 大腸癌の発生メカニズム。

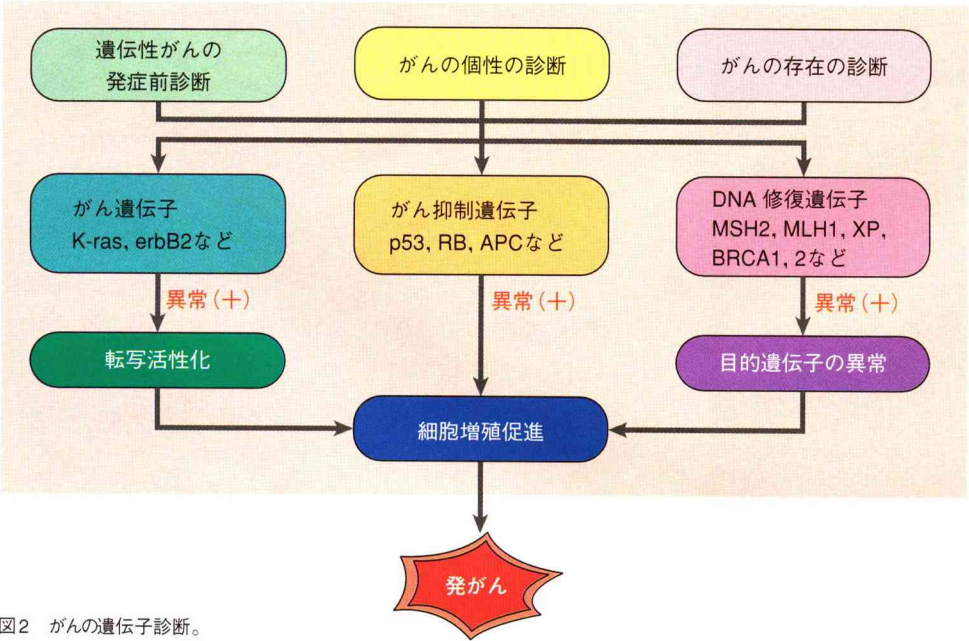


図2 がんの遺伝子診断。

に、癌細胞が正常化されてしまった。つまり癌細胞に欠けていたなんらかの因子が正常細胞の遺伝子から相補されたと考えられる。ここから癌化を防ぐ癌抑制遺伝子の存在が明らかになってきた。細胞増殖自体は正常な生命活動だが、その活動を制御している癌抑制遺伝子が不活化されることで、細胞が癌化すると考えられたのである。

実際にヒトの染色体では、遺伝子の一部あるいは全体が欠けている染色体欠失と呼ばれる現象が頻繁に見られる。また紫外線や放射線、化学物質などの外的要因、染色体複製時に誤った塩基を取り込むことで突然変異を引き起こしている。生物は、こうしたDNA損傷や複製エラーに対して、常にDNA修復を行っている。ところが、このDNA修復を司っている遺伝

子が損傷を受けると、遺伝子全体を正常な状態に保つことができなくなり、癌化を進行させてしまう。

これら3つの遺伝子が、癌の発現メカニズムに大きく関わっていることが明らかになってきた。そして、こうした遺伝子レベルでの研究を利用して、癌の遺伝子診断の研究が進められてきている。

遺伝子診断の3つの目的

現在、癌の遺伝子診断として研究・応用が進められている分野として、次の3つがある。

- ① 遺伝性癌の発症前診断
- ② 癌の個性の診断
- ③ 癌の存在の診断

癌全体の約5～10%は遺伝性であり、現在、20種類の遺伝性腫瘍の原因遺伝子が明らかになっている(表1)。この遺伝子に異常があることがわかれば、癌の発症前に危険性を察知できることになる。しかし、実際にはさまざまな問題もある。

家族性大腸腺腫症は、APC遺伝子に異常があると発症する遺伝性の癌だが、将来100%癌を発症すること

が知られている。このため遺伝子に異常が認められた場合、大腸を全摘出する予防的切除が行われる。

家族性乳癌は、BRCA1、BRCA2に異常があることで診断できるが、この遺伝子に異常があっても、将来癌になる確率は70～80%といわれている。これでは予防的切除は、現実的な処置とはいえない。そのため、年に2～3回癌検診を受診し、早期発見・治療を行えるよう患者を集中管理する方法が取られている。

家族性悪性黒色腫はp16遺伝子が原因遺伝子だが、将来どれくらいの確率で癌になるのかはまったくわかっていない。このため発症前診断を行っても、臨床的にはまったく無意味になってしまう。

このように遺伝性腫瘍の発症前診断は、診断後に具体的な治療方法、対処の仕方があるかないかで、積極的に行うべきかどうかが決まってくる。

癌の個性の診断とは、いってみれば癌の悪性度の診断ということになる。癌にはそれぞれ個性が存在し、転移しやすいもの、転移の起こりにくいもの、抗癌剤や放射線治療の効きやすいもの、効きにくいものなどさまざまな性質をもっている。癌遺伝子を検査することで、こうした癌の個性を判断できれば、発病後の治療方針や予後の判断に重要な情報を提供できることになる。また、染色体欠失の部位を調べることで、その存在や位置によって発病後の5年後生存率に違いがあることがわかってきた。たとえば「あなたは再発しやすい体質を持っていますから、予後は十分注意してください」といった「体質診断」も今後可能になってくるかもしれない。

癌の存在の診断は、最も注目を集めている分野だろう。現在、癌がほかの部位、臓器に転移しているかどうかの診断は、組織検査によって行われている。たとえば大腸癌ではリンパ節への転移が頻繁に発生するため、リンパ節の組織を顕微鏡で細かく観察することで転移の有無を確認している。しかし、組織検査で転移がないと診断された例でも、その後かなりの確率で癌が再発する。このため、大腸癌で高率に認められるK-ras遺伝子とp53遺伝子の異常がリンパ節でも確認されるかどうかで、転移の有無を診断する方法がある。

しかし残念ながら、遺伝性の癌以外の一般腫瘍（散发性腫瘍とも呼ばれる）では、こうした遺伝子診断はまだ実用化段階に入っていない。大腸癌の場合には、顕著な遺伝子異常が特定されているため存在診断も可能だが、日本人に多い胃癌では、こうした遺伝子異常が特定されていないことが原因だ。

また尿や便、痰、血液などから癌遺伝子をスクリーニングすることで癌の存在を診断する技術も、進行癌では可能になっているが、癌初期などの早期発見には精度が低く役立っていない。

今後の課題と可能性

このように、癌の遺伝子診断はまだ緒に就いたばかりであり、臨床に生かせるようになるまでは、多くの課題を抱えている。

アメリカでは乳癌に罹患する遺伝子異常を保因していたため、雇用に制限を受けたり、生命保険への加入を拒否されるといった問題も発生している。このため発癌遺伝子を保因していることを理由に、雇用に制限したり保険への加入を拒否してはいけないという法律を制定した州もある。もちろん遺伝子情報は最も個人的な情報であり、これをどう保護していくかは、国や社会全体で取り組んでいかなければならない問題だろう。家族性腫瘍研究会、人類遺伝学会といった学会レベルでも、遺伝子疾患に関するガイドラインの見直しが行われている。

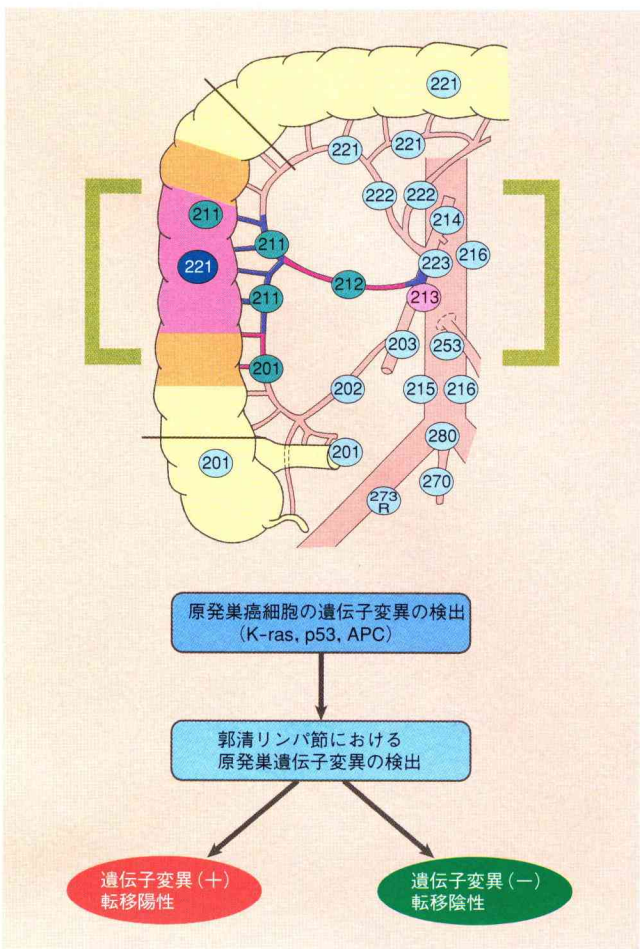


図3 大腸癌リンパ節転移の遺伝子診断。

また費用の問題も無視できない。癌抑制遺伝子などは非常に大きな遺伝子のため、検査には時間と費用がかかってしまう。またDNA診断には多くの試薬を必要とするが、通常1回の診断で7～8万円かかるという。現在これらは健康保険ではカバーされないため、個人負担になってしまう。

しかし、大きな可能性を秘めていることも事実だ。たとえば手術中に悪性腫瘍部位を切除すると同時にリンパ節を切除して、すぐに検査部へ回し、遺伝子に異常が認められた場合には、切除部分を広げるといった「術中迅速診断」が可能になれば、再発の危険性はかなり低くなるだろう。

遺伝子診断技術の確立には、癌そのものの基礎研究の進展や、分子レベルでの研究だけでなく組織や臓器、個体といったレベルでの研究が必要になってくる。家族性腫瘍の原因遺伝子が特定されたのは、つい7～8年前のこと。あと5～10年で、こうした遺伝子診断の臨床応用が可能になってくるかもしれない。その起爆剤になると考えられているのが、2010年に完成する予定のヒトゲノム計画と、その応用を目的としたポスト・ヒトゲノム計画だ。

[取材協力：癌研究会]