

## 第3章8節 家族性乳がん

### 1. はじめに

家族性乳がんとは、表1に示すように定義されています。

表1 家族性乳がんの定義

- 
1. 第一度近親者に発端者を含め3人以上の乳がん患者がいる場合
  2. 第一度近親者に発端者を含め2人以上の乳がん患者がおり、2名のいずれかが次の①～③のどれかを満たす場合
    - ① 40才未満の若年者乳がん
    - ② 同時性あるいは異時性両側乳がん
    - ③ 同時性あるいは異時性多臓器重複がん<sup>1</sup>
- 

家族性乳がんの定義を示す表です。第一度近親者に3人以上の乳がん患者がいる場合と、第一度近親者に2人以上の乳がん患者がいて、いずれかが若年発症、両側性や重複がんなどの悪性度リスクが高い場合に家族性乳がんとして定義されています。家族歴がなくても、その患者が発端者となる場合もあるので、若年発症や重複がんを合併したら注意を要します。

Li-Fraumeni 症候群<sup>2</sup>や Cowden 病<sup>3</sup>などにみられる乳がんも遺伝性ですが、病気の特徴が特殊なために、一般の家族性乳がんには分類されていません(表2)。

乳がんの発症には、遺伝的要因と環境要因が関与すると言われ、家族性に発症する乳がんはそのいずれも原因となります(図1)。多くの家族性乳がんは遺伝子の異常を遺伝的に受け継いで発症しますが、同一環境因子を共有することで発がんする場合があります。

家族性乳がんのうち、遺伝性乳がんはBRCA1あるいはBRCA2遺伝子の変異によって生じることが知られています。日本人に比べて乳がんの発生頻度が約3倍高いアメリカでは、患者の10-15%がBRCA1あるいはBRCA2遺伝子の変異による遺伝性の乳がんとして推定されています。日本人の乳がんのうち、この遺伝子の変異によって生じた患者がどのくらいの割合であるかを調べる研究が現在進められています。アメリカでは未発症でもこの遺伝子の変異が見つかる乳がんを切除する人まで現れて社会的な問題になったことがありますが、日本では定期的な診断によって早期発見、早期治療が可能であると考えられています。

---

#### <sup>1</sup>重複がん

多重がんとも言い、原発と思われるがんが複数存在する場合をいう。同一臓器に複数のがんがあるときは、多発がんとして分けて呼ばれる。

#### <sup>2</sup> Li-Fraumeni 症候群

p53 遺伝子が原因遺伝子とされ、常染色体優性遺伝形式をとる。p53 遺伝子の生殖細胞変異が認められたがん多発家系を調べると、多くは家系内に肉腫、脳腫瘍、白血病、乳がん、肺がんのほか胃がんや悪性黒色腫、食道がん、膵臓がんなどを発症している。症候群という名のように、これらのがんを一人で重複発症する例も多く見られる。

#### <sup>3</sup> Cowden 病

PTEN 遺伝子が原因遺伝子とされ、常染色体優性遺伝形式をとる。中胚葉、外胚葉由来の組織に腫瘍性病変が発生する。特徴的な皮膚粘膜病変と消化管ポリープ、乳がん、甲状腺がん、胃がん、大腸がんなどの悪性腫瘍の合併が見られる。

表2 家族性乳がんの分類

家族性乳がん (広義)	非遺伝性乳がん	家族性乳がん (狭義)	家族性乳がん/卵巣がん (BRCA1) 家族性乳がん(早発型) (BRCA2) 家族性乳がん(晩発型) (ESR) 家族性乳がん・第3の遺伝子?
		他の遺伝性 乳癌がん	Li-Fraumeni 症候群 (p53) Cowden 病 (PTEN) 末梢血管拡張性運動失調症 (ATM) がん多発家系における乳がん

参考図書(1) Molecular medicine 別冊(1998) 家族性腫瘍より一部改変

家族性乳がんは遺伝性と非遺伝性に分けられ、遺伝性乳がんの中でも、家族性乳がん と Li-Fraumeni 症候群や Cowden 病などその他の遺伝性乳がん とに分類されています。それは、Li-Fraumeni 症候群なども家族集積性に乳がんが現れますが、家系内に肉腫、白血病、肺がん患者が見られ、本来の家族性乳がんとは異なるからです。

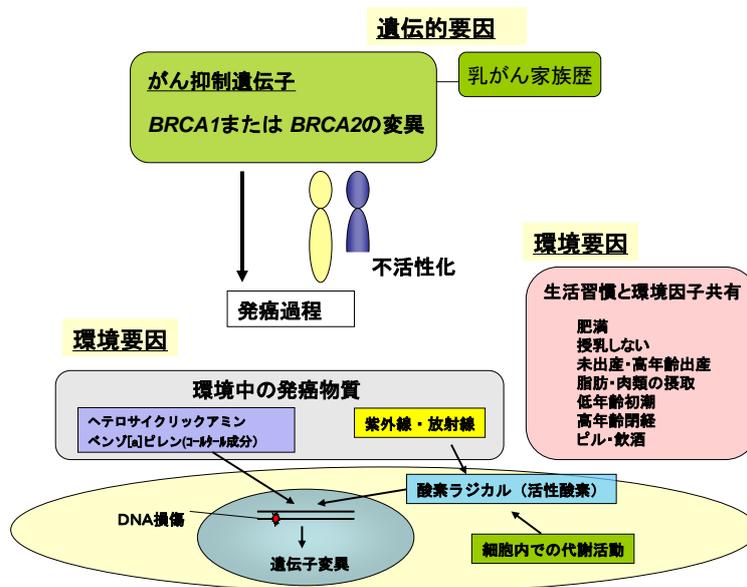


図1 乳がんのリスクファクター

家系にがんの集積が認められる場合、「遺伝性」と「環境因子」の2つの要因が考えられます。一つは、がんの易罹患性に関与する遺伝的素因（遺伝子変異など）を家系内で共有している場合、もう一つは食事などの生活習慣や、生活環境などの環境要因を共有している場合です。家族性乳がんの多くは遺伝的要因による発がんと考えられていますが、肥満、脂肪摂取などの他に、未出産、授乳しない、初潮や閉経などの女性ホルモンと関連した因子も乳がん発症のリスクに含まれます。

## 2. 原因遺伝子

全乳がんの5~10%の症例は家族性に発症しています。その原因遺伝子として *BRCA1* と *BRCA2* があり、家族性乳がんの遺伝子検査はこの2つの遺伝子を解析します。遺伝性の乳がんは常染色体優性遺伝形式を示します。この遺伝形式はメンデルの法則に従い、親の遺伝子異常が50%の確立で子供に受け継がれます。また *BRCA1* と *BRCA2* は家族性卵巣がんの原因遺伝子とも言われています。

米国では遺伝子検査の臨床的有効性を図2のように表しています。症状を現す人が検査陽性となる確率（感度）、症状が現れないと予想される人の検査結果が陰性となる確率（特異度）、および、陽性結果の人が疾病を発症する確率「(陽性的中率)、陰性結果の人が疾病を発症しない確率「(陰性的中率)を推測するものです。これらは集団の有病率<sup>4</sup>や浸透率の影響を受けるため、実際には真の陽性Aと真の陰性Dを完全に鑑別することができないのが遺伝子検査の現状です。

		<b>疾病</b>	
		有	無
<b>検査結果</b>	陽性	A: 真陽性	B: 偽陽性
	陰性	C: 偽陰性	D: 真陰性

図2 遺伝子検査の臨床的有効性

- A: 検査結果が陽性で、疾病を発症する人
- B: 検査結果陽性で、疾病を発症しない人
- C: 検査結果が陰性で、疾病を発症する人
- D: 検査結果が陰性で、疾病を発症しない人

感度=A/A+C, 特異度=D/B+D, 陽性率=A/A+B, 陰性率=D/C+D

参考図書(5) 遺伝子検査ガイドラインより

また、*BRCA1* 遺伝子と *BRCA2* 遺伝子は、遺伝子検査の有用性の分類における3つのグループ中の第2グループに属しています(第2章6: 家族性腫瘍の表4を参照)。これは他の原因遺伝子の存在など、まだ研究的要素を残し、診断的有用性が確立されていないことを示しています。

### 1) *BRCA1* 遺伝子

*BRCA1* 遺伝子は第17番染色体長腕(17q21)に位置し、24個のエクソンからなるがん抑制遺伝

<sup>4</sup>有病率

定められた時点における疾病者の単位人口に対する割合のこと。

子<sup>5</sup>です。ゲノム全長が 100kb と巨大な遺伝子で、エクソン 11 が非常に長く、翻訳<sup>6</sup>領域の半分以上を占めるという特徴があります。*BRCA1* の遺伝子産物は 1,863 個 (220 キロダルトン<sup>7</sup>) のアミノ酸からなるリン酸化タンパク質です。*BRCA1* 遺伝子は細胞周期における DNA 修復<sup>8</sup>に関与しています。また転写<sup>9</sup>にも関わり、遺伝子の発現調節を行うことで細胞増殖を調節しています。欧米のこれまでの報告によると、家族性乳がん家系における生殖細胞変異には、ホットスポットと呼ばれる、遺伝子内に変異が集中する領域は認められていません。アミノ酸の読み枠<sup>10</sup>がずれるフレームシフト変異<sup>11</sup>や、一塩基の置換でストップコドン<sup>12</sup>になってしまうナンセンス変異<sup>13</sup>などの、タンパク質合成が中断する変異が大部分です。

## 2) *BRCA2* 遺伝子

*BRCA2* 遺伝子は、第 13 番染色体長腕 (13q12-13) に位置し、27 個のエクソンからなり、全長 70kb の巨大ながん抑制遺伝子です。*BRCA1* 遺伝子と同様にエクソン 11 が非常に長いという特徴があり、3,418 個のアミノ酸 (384 キロダルトン) からなる核内タンパク質です。*BRCA2* 遺伝子は、*BRCA1* 遺伝子と同様に細胞周期<sup>14</sup>における DNA 修復などに関与しています。

家族性乳がん家系における胚細胞変異には、ホットスポットは認められず、大部分がフレームシフト変異またはナンセンス変異です。*BRCA1* 遺伝子と同様に、これらの変異により蛋白の一部しか産生されず、本来の機能を失っていることが推測されます。

### 5 がん抑制遺伝子

がん遺伝子とは反対に、正常な細胞において細胞の無制限な増殖を抑制している遺伝子。これらの遺伝子が異常になることでがん細胞の増殖にブレーキがかからなくなる。がん抑制遺伝子は、家族性腫瘍の原因遺伝子の大部分を占めている。

### 6 翻訳

mRNA の塩基配列に従ってアミノ酸が作られ、タンパク質が合成されること。

### 7 キロダルトン

kDa. キロは 1,000。ダルトンは分子量 (g) を表す。

### 8 DNA 修復

DNA は種々の要因でいつもキズや変異を受けるので、生体には修復酵素が存在してこれらを修復する機能が備わっている。

### 9 転写

DNA の遺伝子情報を mRNA に写し取る過程のこと。

### 10 読み枠

塩基配列が 3 個で 1 つのアミノ酸に翻訳される。その 3 個ずつ (コドン) の並び。フレームともいう。

### 11 フレームシフト変異

DNA に 1 個または 3 の倍数でない数の塩基が挿入、または欠失する突然変異。この変異によって、DNA の遺伝情報を伝える正常な 3 個 1 組のコドンの読み枠にズレが生じる。その結果、遺伝子配列の途中でストップコドンができ、翻訳が途中で中断されるため正常なタンパクが合成されない。

### 12 ストップコドン (終止コドン)

ナンセンスコドン (3 種) とも言い、アミノ酸を規定していないコドンのこと。転写・翻訳終了の暗号で、その情報でタンパク質合成が完結する。

### 13 ナンセンス変異

ストップコドンが生じるような塩基の突然変異。

### 14 細胞周期

真核生物における細胞分裂のサイクルで、G1 期、S 期、G2 期、M 期の 4 期に分けられ、細胞分裂もこの順に進む。分裂をしていない細胞や老化した細胞のほとんどは、G1 期で停止している。

### 3. BRCA1, BRCA2 の遺伝子検査

#### 1) 検査の背景

前述のように、*BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子の変異は、そのほとんどがタンパク質の合成が中断するものです。遺伝子変異や遺伝子多型などのデータベースは、欧米におけるデータを基に作られていますが、最近、日本でもデータが集積されてきました。一般的に日本における遺伝性乳がんの変異の頻度は、欧米に比べ低いと報告されています。また日本の報告では、ミスセンス変異<sup>15</sup>の頻度が欧米に比べて高いようです。このことは、人種による創始者効果<sup>16</sup>も推測できます。また一部の民族では、ある特定の変異が集中するという報告もありますが、大部分の人種ではホットスポットはなく、変異は遺伝子の広い範囲に分布しています。そこで発端者の遺伝子検査を行う場合には、*BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子それぞれの全領域を調べる必要があります。

しかし、DNA を用いた PCR 法からの解析では変異を検出できない場合があります。1 個～数個のエクソン全体が欠失するような変異の場合、一方の正常アレル<sup>17</sup>のエクソンは存在しているので、PCR 法で増幅する際に正常アレル側のエクソンのみが増幅されて、正常なシーケンスとなります。他に *BRCA2* 遺伝子のエクソン 22 に、遺伝子全体に散在している *Alu* 配列<sup>18</sup>と呼ばれる反復配列が挿入したために、エクソン 22 全体が欠失する変異を三木らは報告しています。同様に *BRCA1* 遺伝子にも、*Alu* 配列が散在しているため、エクソン全体が欠失する“large deletion(広域に渡る欠失)”の報告も多くなっています。エクソン単位で解析して変異が検出されない場合は、cDNA<sup>19</sup>を用いた解析や被験者の染色体を半数体にして片アレルずつ別々に解析する方法(コンバージョン法)、また遺伝子の構造異常をエクソン単位で検出できる MLPA 法<sup>20</sup>などを選択しなくてはなりません。

また、*BRCA1* 遺伝子では、DNA の情報を mRNA に写し取る酵素が最初に認識するプロモーターと呼ばれる領域が、メチル化<sup>21</sup>という現象によって不活化が起きることが知られています。こ

---

#### 15 ミスセンス変異

別のアミノ酸を規定するコドンに変わるような塩基配列の突然変異。遺伝子の違いや遺伝子上の部位により、病気の発生に関与する場合と、多型(個人差)となる場合がある。

#### 16 創始者効果

少数からなる集団を祖先として、新たな遺伝子頻度を持つ集団が形成されること。

#### 17 アレル (対立遺伝子)

特定の染色体上、遺伝子上の同一の位置を占める二つ以上の異なった遺伝子のうちの一つ。ヒトの場合は、父親由来と母親由来のそれぞれが対立遺伝子となる。

#### 18 *Alu* 配列

ヒトゲノムにみられる高頻度反復 DNA 配列で、ゲノム全体に散在している。

#### 19 cDNA(相補的 DNA)

メッセンジャーRNA の DNA コピーのこと。エクソン(翻訳領域)が連結した DNA 配列になっている。mRNA 配列を鋳型にして、逆転写酵素によって合成されるので、イントロン(非翻訳領域)を含んでいない。

#### 20 MLPA 法

エクソンの欠失や、増幅などのゲノム構造異常を検出するための方法。それぞれ標的となる領域に対して特異的に結合し隣接する 2 つの DNA 断片を用いる。その各断片には、PCR 増幅させる配列と、特異的に結合させる(ハイブリさせる)配列、さらに、サイズ調節塩基配列を融合させて異なる増幅断片長になるように設計してある。1 つのチューブ内で一度に 45 領域の DNA 断片を PCR で増幅し、その PCR 産物を解析して欠失・増幅部位を定量的に捉えることができる。

#### 21 メチル化

これは不変的に塩基配列の異常を生じる生殖細胞変異とは異なり、遺伝子機能の発現に影響をもたらす生体のシステムで、可逆的な変化として区別されていて、一般の散发性乳がんにもメチル化が生じています。したがって、散发性乳がんでも *BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子のメチル化が関与していることが考えられます。

さて、変異が認められた場合は、その変異が過去に報告されているのか、特にミスセンス変異の場合は、病的な変異として位置付けられているかなどをデータベースで検索します。乳がん専用の Breast Cancer Information Core (<http://research.nhgri.nij.gov/projects/bic/>) や The Human Gene Mutation Database の Web サイト (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) を参考にするとよいでしょう。

## 2) 検査方法

発端者の解析は、図 3 に示すように 3 つの方法が用いられます。①PCR 断片ごとの 1 本鎖 DNA の構造変化を検出することにより、変異をスクリーニングする PCR-SSCP 法、②フレームシフト変異による、遺伝子の読み枠の違いや、ナンセンス変異で生じたストップコドンを検出する PTT<sup>22</sup> やストップコドンアッセイ法<sup>23</sup>、③遺伝子の全領域の塩基配列を解析するシーケンス、などです。方法①②は変異をスクリーニングするための手法で、最終的な確認は③のシーケンスで塩基配列を読み取ることです。しかし、両遺伝子ともに巨大遺伝子なので、すべての塩基配列を読むのは多大な労力と時間、費用を要します。そこで、一般的には PCR-SSCP 法もしくは PTT、ストップコドンアッセイ法などで遺伝子全体から変異の存在が疑われる領域を限定します。次に、その疑わしい領域のシーケンスを行い、塩基配列を解読して変異を同定します。しかし、PCR-SSCP 法や PTT 法等を行なう場合は、PCR-SSCP 法の変異の検出感度は約 80~90% であることや、PTT 法やストップコドンアッセイなどの方法では、ミスセンス変異は検出できないなどの問題点を考慮しなければなりません。したがって、最終的にはすべての領域をシーケンスすることが必要な場合も多くなります。さらに、これまでに紹介した方法では検出できない異常が存在します。その時は、MLPA 法を用いて検索します。MLPA 法は、エクソンの欠失や、増幅などのゲノム構造異常を検出するための方法です。

## 3) 委託検査

2002 年から検査の特許を有している米国のミリヤド社 (遺伝子解析センター) では、すべて

DNA にメチル基が付加される反応のこと。DNA の特定な C・G 配列の C (シトシン) がメチル化され、5-メチルシトシンになる。転写を制御している領域のメチル化がクロマチンの立体構造に変化を生じ、その遺伝子の転写を抑制する。

### 22 PTT 法

プライマーに翻訳開始の配列を付けて、mRNA から cDNA を合成し、試験管内で cDNA の情報を読み取り、アミノ酸を合成する反応を行ってタンパク質を作る。ナンセンス変異など、終止コドンが作られる変異を持つと、タンパク質合成が途中で中断した切断タンパク質が存在するので、放射性同位元素や蛍光色素等をタンパク質に標識して、タンパク質合成が途中で中断するような変異の有無を電気泳動で検出する。

### 23 ストップコドンアッセイ法

酵母の発現系を利用して、ナンセンス変異などのタンパク質合成が途中で中断するような変異を検出する方法。DNA 断片をアミノ酸合成が可能なベクターに組み込み、発育のために特定の amino 酸が必要な酵母に導入する。正常な DNA は、ベクター内の amino 酸を作る遺伝子と融合して amino 酸を合成できるが、途中で終止コドンが作られる変異を持つと、合成が中断するために amino 酸を合成できない。そこで、必要とする amino 酸が含まれない培地で、目的の DNA を導入された酵母を培養し、タンパク質合成が途中で中断するような変異を持つかどうかを検出する。

シーケンス法で解析しています。診療として遺伝子解析を行う場合は、日本のファルコを通じてミリヤド社に委託しなければなりません。

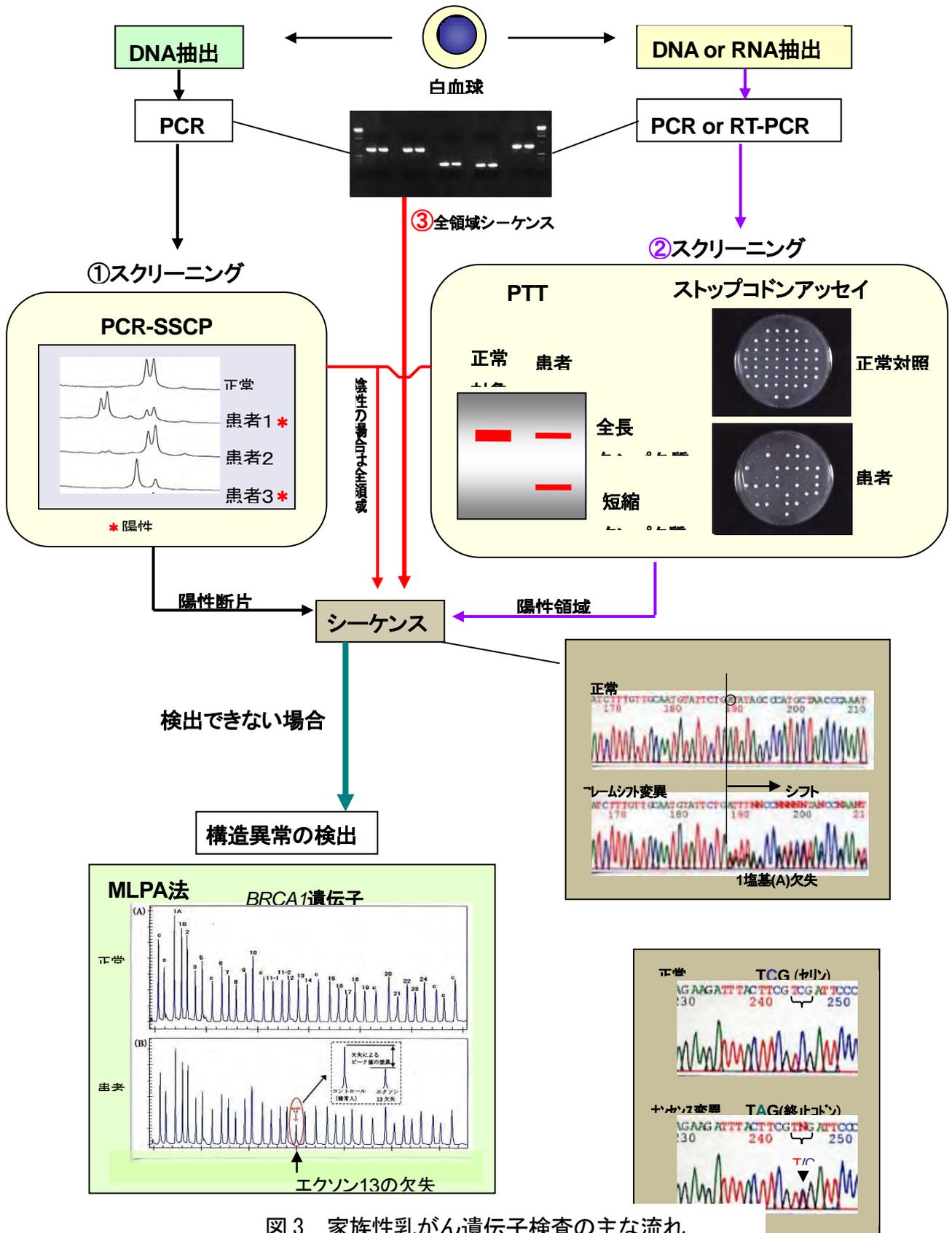


図3 家族性乳がん遺伝子検査の主な流れ

被験者 DNA を①スクリーニングの PCR-SSCP 法を用いて、どの断片に変異があるかを検出し、見つかった断片をシーケンスして変異部分の塩基配列を同定します。②のスクリーニングは、PTT、ストップコドン法などを用いて、*BRCA* 遺伝子に多いナンセンス変異、フレームシフト変異などを検出します。異常が見つかった領域をシーケンスによって、変異部分の塩基配列を同定します。または赤い線の流れのように、PCR で増幅した断片を直接シーケンスして変異の有無を調べ、①②で検出できない場合に全領域をシーケンスします。家族歴などから家族性乳がんが疑われるものの、いずれの方法でも変異を検出できない場合は、MLPA 法でエクソン全体の欠失などの構造異常を検索します。

#### 4. 問題点と今後の展望

日本における家族性乳がんの頻度は、欧米に比べ低めですが、乳がんの増加に伴い、今後、増えてくることも予想されています。頻度が低いとはいえ、世代を経るごとに若年発症、両側乳がん発症の頻度が高くなるなどのリスクがあります。そこで乳がんの発生頻度が高い米国では、*BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の変異が認められると、予防的に乳房を切除する例があるようです。一方、日本では検診間隔を狭めるなどの対応が中心になっています。

全乳がん患者の 6%、全卵巣がん患者の 10%が *BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子変異によるものと推定されていますが、それは人種や対象とする患者集団の特徴により異なっています。また浸透率 (変異を持つ人が生涯がんになる確率) も国により 60~80%と差が認められます。日本人に多いミスセンス変異が、乳がん発生に関与する役割はまだ不明です。さらに *BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子だけでなく、他の関連遺伝子の存在が推測されています。今後その究明とデータの蓄積、分子生物学的知見と臨床所見の検証によって、家族性乳がんの遺伝子診断が確立されることが望まれます。

#### 参考図書

- 1) 野水整, 三木義男: 家族性乳がん: *BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子, *Molecular Medicine* 別冊, 198-204, 宇都宮譲二監修, 中山書店, 東京, 1998
- 2) 野水整ほか: 家族性乳がんの臨床, 家族性乳癌, 金原出版, 7-16, 東京, 1996
- 3) 矢野憲一, 三木義男: 遺伝子診断-乳がんの診断と治療, *日本臨床増刊*, 2000 ; 58, 527-532.
- 4) 須貝幸子, 三木義男: 悪性腫瘍-乳癌, 1079-1083, 宮地勇人ほか編, 検査と技術増刊 30, 医学書院, 東京, 2002
- 5) 濃沼信夫 (監訳): 遺伝子検査ガイドライン (アメリカ特別委員会最終報告書), 厚生科学研究所, 東京, 2000

## 第2章9節 固形がんにおける分子標的治療薬と染色体・遺伝子検査

### 1. がんの特徴と良性腫瘍との比較

人間の体内の細胞は、1つの細胞が死ぬと新しい細胞が1つ生まれるというように一定のルールに従って分裂や増殖を行っています。ところが、ある細胞の遺伝子に傷が付くとそのルールが崩れ、突然異常な増殖を始めます。これが腫瘍と呼ばれるもので、悪性腫瘍と良性腫瘍があります。悪性腫瘍（がん）とは①ヒトの正常細胞のサイクルを無視して勝手に増殖を続ける（自律性増殖）、②周囲の組織に広がり（浸潤）、③血液やリンパ液を介して別の臓器へも移り（転移）、④他の正常細胞が必要とする栄養分も取って衰弱する（悪液質）という特徴を持つ腫瘍です。一方良性腫瘍では自律性増殖はありますが、悪性腫瘍に比べてスピードが遅く、浸潤と転移、悪液質を起こすことはありません。

### 2. 分子標的治療薬

従来の抗がん剤はがん細胞の増殖及び生存を阻止し、これを死滅させることを目的として使用される薬です。しかし、その作用機序は「細胞分裂を阻止する」という共通のメカニズムを利用しているので、がん細胞のみならず正常細胞にも作用します。特にがん細胞が成長、分裂が速いという性質に対して細胞の増殖を抑えるように働く薬剤なので、生体内で比較的細胞分裂速度が速い骨髄、消化管上皮細胞、毛根細胞にも作用してしまいます。その結果、白血球減少（感染症になりやすくなる）、消化器症状（下痢、胃腸障害）、脱毛といった副作用が避けられませんでした。また、副作用を少なくする目的で使用量を抑えているため、多くの場合、限定的な効果でとどまっていた。

最近の分子生物学の発展により、がん細胞の増殖と進行を引き起こす分子経路（シグナル）の異常が同定され、がん細胞で特異的に、あるいは過剰に発現している分子というものが分かってきました。分子標的治療薬は、それらの分子をターゲット

表1 現在日本で承認されている分子標的治療薬

一般名(商品名)	適応疾患
ゲフィチニブ(イレッサ)	非小細胞肺癌
トチノイン(ベサノイト)	急性白血病
リツキシマブ(リツキサン)	ろ胞性悪性リンパ腫
イマチニブ(グリヘック)	慢性骨髄性白血病 消化管間質性腫瘍
トラスツズマブ(ハーセプチン)	乳がん

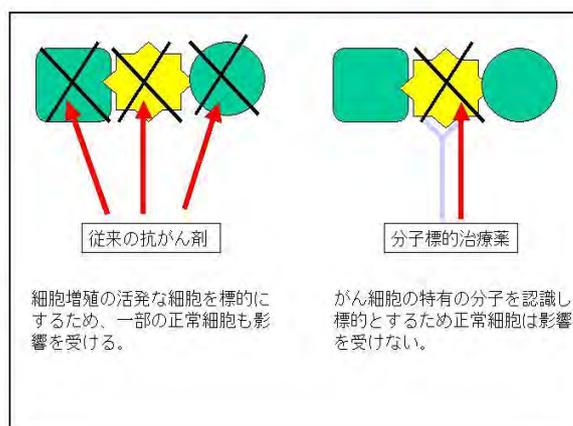


図1 分子標的薬のイメージ

緑は正常細胞、黄色はがん細胞を示す。分子標的薬はがん細胞特有の分子を認識し、標的とするため、正常細胞には影響を与えない。

ットとして働くように作られ、がん細胞と正常細胞とを見分け、少ない副作用で高い効果を達成することを目的として開発された薬剤です（図1、表1）。

しかし、分子標的治療薬といっても副作用が無いわけではありません。例えば、分子標的治療薬がターゲットとする分子が、がん細胞以外の細胞にも発現し、かつその分子がその細胞において特定の役割を担っていた場合、その細胞の機能を抑制してしまい副作用が生じる可能性があります。また、分子標的治療薬が想定されていない分子にも働き、未知の作用を示す可能性があります。したがって、もしその薬が患者さんにとって有効であるかをあらかじめ予測できれば投与対象が限局でき、副作用の発生を少なくすることが可能になります。そこでこのような分子標的治療薬の効果を予測し、適切な治療法を選択するための遺伝子検査を概説します。

### 3. Her2/neu 乳がんの遺伝子発現検査

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2) は細胞の膜に存在する受容体タンパク質で、ここにリガンド<sup>2</sup>が結合すると細胞増殖が進行するようなシグナルを細胞内に伝達します。乳がんにおいては約15~30%の症例でこのHER2タンパク質の合成を支配しているHER2/neu遺伝子が通常の2倍以上に増え、同時にHER2タンパク質も増えていることが分かりました。この状態をHER2過剰発現といいます。また、このような乳がんでは増えていない乳がん比べ、悪性度が高いことが知られています。

トラスツズマブはHER2タンパク質に特異的に結合するように作製されたヒト化モノクローナル抗体<sup>3</sup>の一般名です。トラスツズマブが細胞表面のHER2タンパク質に結合すると、ヒトが持っているがん細胞を除去しようとする

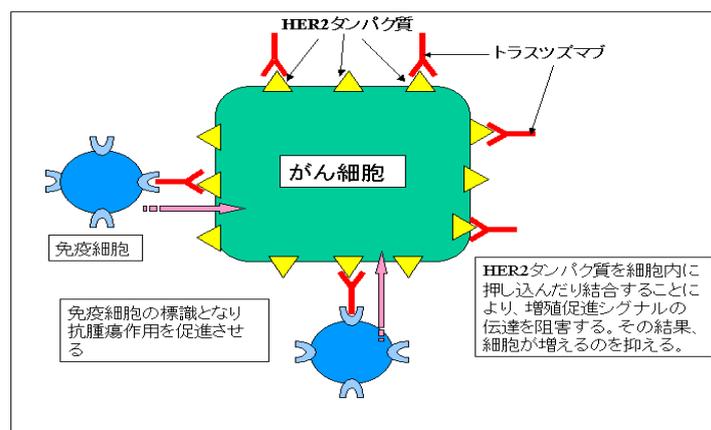


図2 トラスツズマブの作用機序

トラスツズマブががん細胞表面のHER2タンパク質に結合すると、それを異物として認識する免疫細胞の働きによりがん細胞が攻撃される。また、HER2タンパク質からの増殖促進シグナルの伝達を阻害し、がん細胞の増殖を抑える。

<sup>1</sup>受容体

主に細胞膜に存在し、細胞外からの物理的、化学的刺激を受け、細胞内に伝えることにより一定の反応を引き起こすタンパク質。受容体に結合する物質はリガンドと呼ばれる。

<sup>2</sup>リガンド

細胞膜表面に存在する受容体タンパク質と結合し細胞内部に信号を与える物質。

<sup>3</sup>ヒト化モノクローナル抗体

モノクローナル抗体とは単一の抗体産生細胞に由来するクローン細胞から作られた抗体のことで、高い特異性があり、通常はマウスやウサギなどの動物細胞を使用して作製する。しかし治療に使用する場合、動物由来では人間と動物との種の違いのため問題がある。そこで最近の遺伝子工学の技術を用い、動物細胞由来の抗体の一部を変え、ヒトの抗体のようにしたものがヒト化モノクローナル抗体。

“免疫細胞”がそのモノクローナル抗体を認識し、がん細胞を標的とする抗腫瘍作用を発揮します。また、HER2 タンパク質の数自体を減少させることにより、腫瘍細胞の増殖を抑制します。この 2 つの作用によってがん細胞の増殖を抑え、進行を防ぐ効果が期待されます(図 2)。

現在、日本で承認されているトラスツズマブ投与の適応は、HER2 過剰発現が確認された転移性乳がんです。そこで投与対象の選択のために HER2 過剰発現の確認検査が必要とされています。

### 1) 検体及び検査法

HER2 過剰発現の有無を検査する方法には免疫組織化学(Immunohistochemistry : IHC)法、FISH 法、ELISA 法<sup>4</sup>などがあります。ELISA 法はこの検査のためにあらかじめ腫瘍組織を取り分け、 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で凍結保存しておく必要があります。一方、IHC 法、FISH 法は凍結組織などの特別な検体を必要とせず、通常の病理診断に用いられるパラフィン包埋組織標本<sup>5</sup>を使って検査が行われるため、現在広く行われています。以下、この二つの方法について説明します。

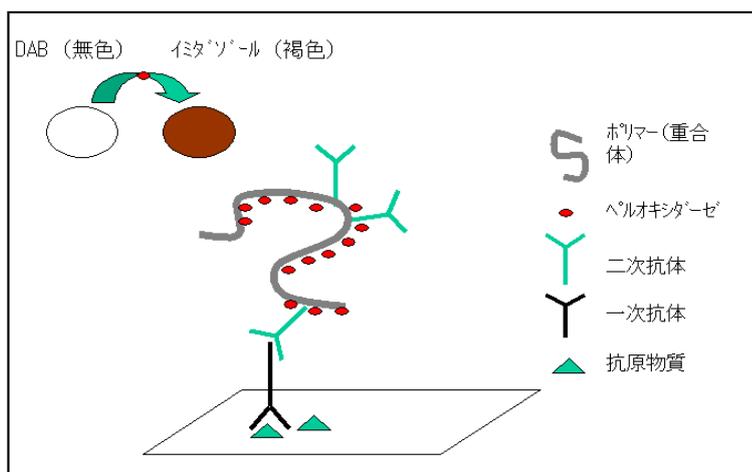


図 3 IHC 法の原理(高感度ポリマー法)

#### ①IHC 法

IHC 法は、抗原抗体反応を利用し、組織中に存在する HER2 タンパク質を視覚的に検出できるようにした方法です。

図 3 には IHC 法の一つである高感度ポリマー法<sup>6</sup>の模式図を示しました。HER2 タンパク質そ

①特異性の高い免疫反応を利用し、目的物質(抗原物質)と 1 次抗体およびその反応を増強させるように設計された試薬(2 次抗体、ポリマー、ペルオキシダーゼ)との複合体を標本上で形成させる。

②この標本にジアミノベンチジン(DAB)を反応させるとペルオキシダーゼによって DAB は無色から褐色に変化するので目的物質のある部分のみ発色する。

#### <sup>4</sup>ELISA 法

反応原理は IHC 法と同じ抗原抗体反応を利用する。IHC 法ではガラスに貼り付けた組織に抗体を載せて結合させるが、ELISA 法では抗体があらかじめプレートに吸着させてあり、組織から調製した検体をそこに載せ、組織中に含まれる抗原物質とプレート上で結合させて検出する方法。この方法では組織に含まれる抗原量は分るが、どこに存在したかは分らない。

#### <sup>5</sup>パラフィン包埋組織標本

生検、手術によって得られた組織を検査しやすいようにアルコールやホルマリンで組織の固定(構造維持)した後、組織をパラフィン液に浸して固めた標本のこと。

#### <sup>6</sup>高感度ポリマー法

IHC 法の一つで、2 次抗体にポリマーと呼ばれる重合体を用いて反応を増強させる方法のこと。

のものは非常に小さな分子なので、色素で色を付け顕微鏡で観察します。この方法はHER2/neu 遺伝子産物であるHER2 タンパク質を検出しています。染色の強さ、細胞のどこに染まっているかといったことでグレード分類し、0、1+、2+、3+と判定します。実際の染色例を図4に示しました。

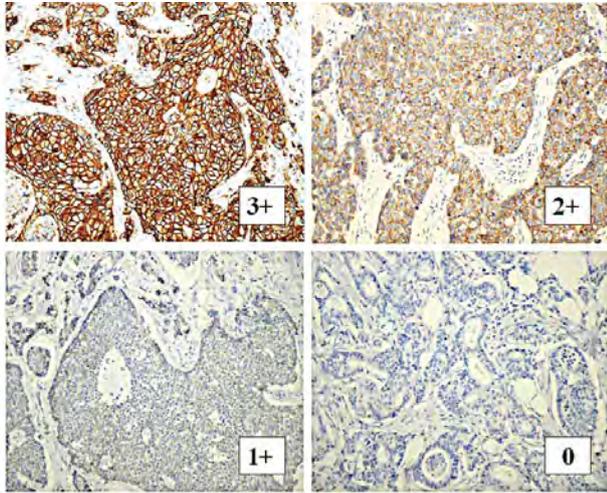


図4 IHC 法によるHER2 タンパク質染色像(ハーセプチン:DAKO社使用)

浸潤部分のうち、陽性細胞が10%以下のものをスコア0とする。陽性細胞が10%以上の場合、細胞膜が部分的に弱く染色されている場合を1+、細胞膜に局限した中程度の染色性を示すものを2+、強度の染色性を示すものを3+と判定する。

### ②FISH 法

FISH 法ではHER2 タンパク質ではなく、その過剰発現の原因であるHER2/neu 遺伝子の増幅の有無を検査します。

HER2/neu 遺伝子は17番染色体にある遺伝子で正常な細胞には1対、つまり2個あります。遺伝子の数が増えた状態には2つの場合があります、染色体の数そのものが増えている場合と、染色体の数は正常で遺伝子のみ増えている場合があります、後者の場合を遺伝子増幅と呼びます(図5)。

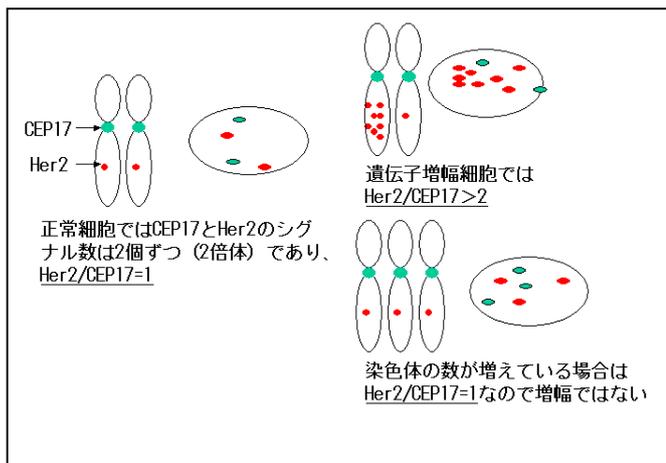


図5 遺伝子の増幅とは

17番染色体上の2種類のプローブ(HER2/neu 遺伝子:赤、CEP(セントロメア)特異的遺伝子:緑)を反応させると正常細胞では赤/緑=1、HER2/neu 遺伝子が増幅している細胞では赤/緑>2となる。なお、染色体そのものが増えている場合は赤、緑の数はそれぞれ増えているが、赤/緑は1となるので増幅とは判定されない。

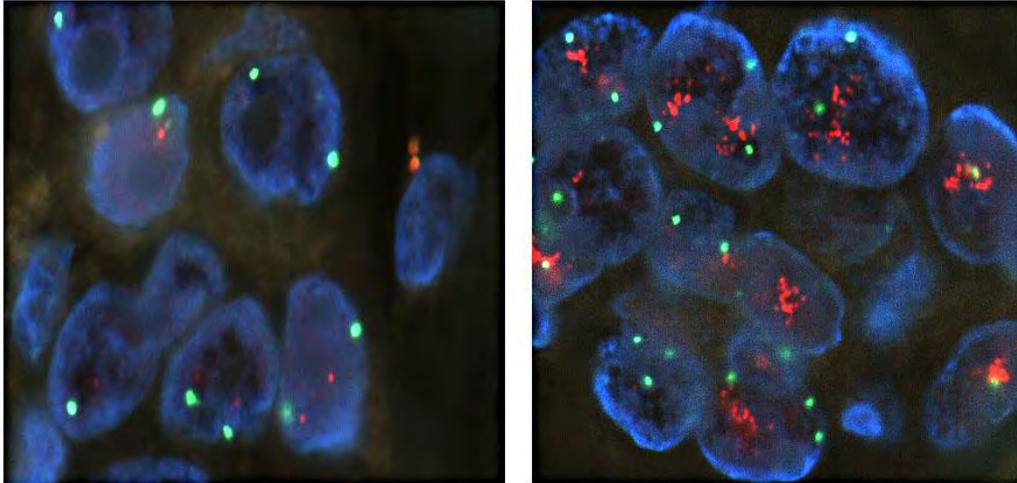


図6 HER2/neu 遺伝子 FISH 像

17 番染色体のセントロメアを緑、HER2/neu 遺伝子を赤で標識。

写真左は緑と赤のシグナルの数がほぼ同じであり増幅(-)、写真右は明らかに赤のシグナルの数が多く、赤/緑 $>2$ であり、増幅(+)と判定する。

HER2/neu 遺伝子の増幅があるかどうかを観察するため、検出用試薬は HER2/neu 遺伝子部分には赤色、染色体のセントロメア（動原体）には緑色の蛍光色素が付くように設計されています。ひとつの細胞内の赤のシグナル数、緑のシグナル数をカウントし、腫瘍細胞 20 個以上を観察します。そしてその比（赤のシグナル数/緑のシグナル数）を算出し、2.0 以上であれば HER2/neu 遺伝子増幅と判定します(図6)。

## 2) 結果の解釈

IHC 法にて 3+と判定された症例はほとんどの場合、HER2/neu 遺伝子の増幅を伴っており、トラスツズマブ投与適応症例と判定され、0、1+の場合は過剰発現が無いため非適応症例と判定されます。注意が必要なのは 2+と判定された症例です。2+と判定された症例ではおよそ 1/3 以下の症例でのみ遺伝子増幅が認められるだけで、残りの症例は HER2 タンパク質は少し増えているが遺伝子の増幅は無い症例です。また、トラスツズマブの治療感受性を 2+の症例と 3+の症例と比較すると明らかに 3+の症例で有効です。以上のことから、トラスツズマブ投与が有効な症例は HER2/neu 遺伝子の増幅がある症例と考えられるため、IHC 法で 2+と判定された場合は FISH 法で増幅の有無を確認する方法が広く行われています。

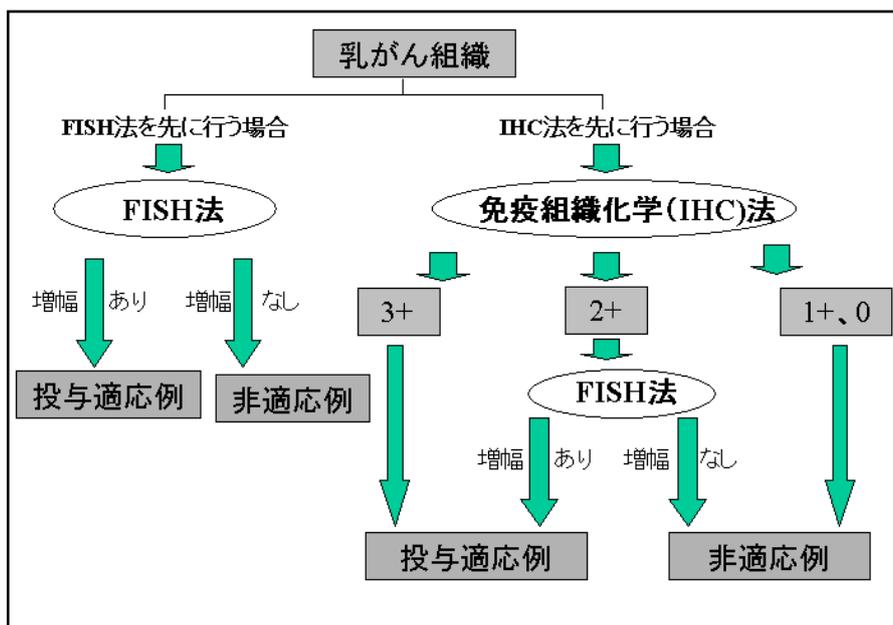


図7 転移性乳がんを対象としたHER2検査フローチャート

原則としてHER2検査は浸潤性乳がんを対象とする。最初にIHC法を行い、2+の場合のみFISH法で確認する方法と、最初からFISH法で判定する方法がある。

図7にHER2検査の流れをまとめました。IHC法を行わずにFISH法を行う選択肢もありますがFISH法は検査コストが高く、時間も手間もかかるのでIHC法で必要な場合のみFISH法を実施するのが一般的です。

### 3) 今後の展望

現在、日本で承認されているトラスツズマブ投与の適応はHER2過剰発現が確認された転移性乳がんです。しかし、近年、原発性乳がんにも有効であることが分かってきました。また、転移性乳がん患者を対象とした術後補助療法の検討でもHER2過剰発現の見られる乳がんではトラスツズマブを含む多剤投与による術後補助療法が再発防止に有効であることが示されています。さらに、再発の予後因子としてHER2過剰発現も重要な因子であると認められてきており、今後、予後因子、術前術後補助療法に対する感受性予測、トラスツズマブ治療適応決定の3つの側面からHER2検査を行う必要性が高くなっていくでしょう。

### 4. c-kit、PDGFRα 消化管間質腫瘍の遺伝子発現検査

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) は食道・胃・小腸・大腸などの消化管の壁にできる腫瘍で“粘膜下腫瘍”と呼ばれる腫瘍の一つです。GISTの腫瘍細胞は、消化管の粘膜の下にある筋肉層の特殊な細胞から発生したもので、粘膜から発生する胃がんや大腸がんとは発生の仕方や再発・転移の特性が異なります。

GISTの腫瘍細胞は、特徴的なKIT及びCD34<sup>7</sup>タンパク質を発現しています。KITタンパク質はc-kit遺伝子の支配を受け、特定の物質の刺激を受けたときにだけ細胞増殖のシグナルを伝達する働きを持っています。しかし、c-kit遺伝子に突然変異が起こり、異常なKITタンパク質が産生されると、刺激を受けなくても増殖促進シグナルを出し続けるため、細胞の異常な増殖が起こることが分かってきました。実際、約90%のGISTではc-kit遺伝子変異が認められ、異常なKITタンパク質の発現が認められています。また、KITタンパク質と同じようなPDGFR $\alpha$ タンパク質の変異が原因となる場合も数%に見られます。これらの症例は、従来の化学療法や放射線療法に抵抗性が高く、特に転移の見られる場合や手術施行が不可能な症例は治療困難でした。最近、KITタンパク質やPDGFR $\alpha$ タンパク質の働きを阻害する分子標的治療薬が開発され、臨床応用されています。

イマチニブは元来、慢性骨髄性白血病に特異的に発現している異常タンパク質の働きを阻害し、増殖シグナルを止め、抗がん作用を発揮することを目的に開発された分子標的治療薬です。この薬がKITタンパク質にも有効であることが示され、日本でも2003年にGISTの治療薬として承認されました。この投与の適応はIHC法によりKITタンパク質陽性が確認されたGIST症例とされています。

## 1) 検体及び検査法

### (1) IHC法

KITタンパク質の検査法は乳がんの遺伝子検査と同様に、生検、あるいは手術材料のパラフィン包埋組織標本を使用したIHC法です。代表的な結果を図8に示しました。

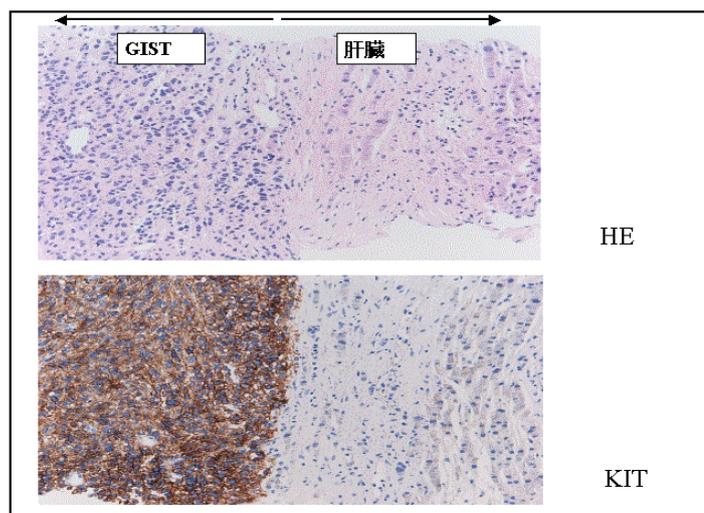


図8 GIST 典型症例染色像

左半分がGIST部分、右半分は正常部分。

KITタンパク質がGISTの部分のみ茶褐色に濃染している(KIT過剰発現)。

HE:ヘマトキシリン・エオジン染色。組織形態観察のための最も一般的な染色法。

<sup>7</sup> CD34

造血前駆細胞、未分化白血病細胞の表面マーカーで細胞の分化や接着に関与している物質のこと。

## (2) PCR/ダイレクトシーケンス法

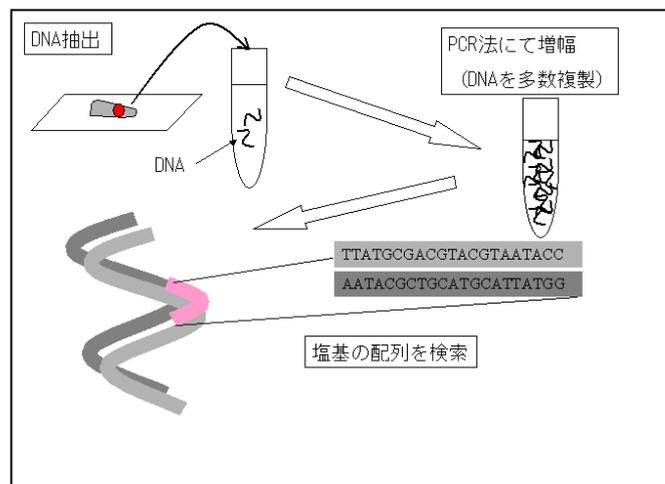


図9 PCR/ダイレクトシーケンス法

パラフィン切片からがん細胞の DNA を取り出し、その遺伝子の塩基配列を直接調べ、変異の有無を調べる方法。

IHC 法で KIT タンパク質の発現が確認できない場合には c-kit 遺伝子や PDGFR $\alpha$  遺伝子変異を検査します。検査は IHC 法と同じパラフィン包埋組織標本から組織中の DNA を抽出し、PCR/ダイレクトシーケンス法で遺伝子の塩基配列を調べ、遺伝子異常の有無を検索します。

実際の検査の流れを図9に示しました。2枚標本を作製し、1枚は染色して顕微鏡で観察し、がん細胞の多く含まれそうな部分をマーキングします。もう1枚の未染標本は、それと同じ部分の組織を掻き取り、溶出液に入れて DNA を抽出します。次に PCR 法で元の DNA を数百万倍に

増やし、直接塩基配列を調べ、異常な配列があるかどうかを検索します。図10に変異検出例を示しました。

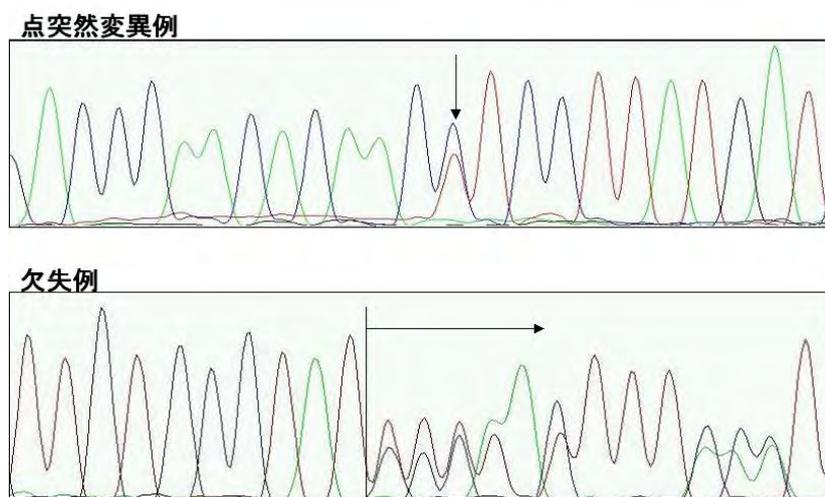


図10 GIST 症例での遺伝子変異検出例

(上段) 点突然変異例(1塩基置換型): 矢印の塩基が T(赤)から C(青)に変異している。

(下段) 欠失例: 矢印の部分で塩基の欠失があるため、正常配列の波と欠損配列の波とが重なっている。

## 2) 結果の解釈

多くの GIST は組織学的に特徴的な像を示し、ほとんどの症例で KIT タンパク質の発現が認められるので診断は困難ではありません。しかし検体を採取した後の処理方法、あるいは保存状態などの影響を受けるため、中には KIT タンパク質の発現が陽性か陰性か確定診断に迷う場合があります。このような時、c-kit 遺伝子や PDGFR $\alpha$  遺伝子変異の検索が有効となります。

## 3) 今後の展望

まれに PDGFR $\alpha$  タンパク質の異常も GIST の原因となりますが、イマチニブはこのタンパク質の異常に対してもある程度効果があることが分かっています。その一方で、c-kit や PDGFR $\alpha$  遺伝子に変異を持たない GIST には、イマチニブが効きにくいことも分かってきました。さらに最近では、c-kit 遺伝子変異にもいくつかのパターンがあり、そのパターンによってイマチニブの効果に差が見られることが分かっています。イマチニブの効果予測という観点からすると、今後は KIT タンパク質の免疫組織学的検査だけでなく遺伝子変異検索の必要性が高まってくるかもしれません。

## 5. EGFR 肺がんの遺伝子変異の検査

肺がんでは、小細胞がんとそれ以外の非小細胞がんに分類されますが、これらは治療方法が大きく異なります。小細胞がんは、増殖が速く、転移をしやすいがんですが、抗がん剤、放射線治療が非常に効く症例が多いことも特徴です。一方、非小細胞がんは早期のものは手術が最善の治療法ですが、進行してしまった場合や再発の場合には、手術で病巣を切除することは困難で、抗がん剤などの治療も効きにくい種類のがんです。非小細胞がんには腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんが含まれ、腺がんは肺がんでもっとも頻度が高く、レントゲンで写りやすい肺野と呼ばれる肺の末梢に多くできます。次に多いのは扁平上皮がん、比較的太い気管支に出来ることが多い組織型です。

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor : EGFR) は細胞表面に存在し、前述の HER2 などと同じ受容体タンパク質です。この受容体からの刺激は細胞増殖や転移を促進し、アポトーシス<sup>8</sup>を回避する作用などが知られており、EGFR の発現は肺がんだけでなく、乳がん、膀胱がんなど多くの腫瘍で観察されます。ゲフィチニブはこの EGFR の活性を阻害し、そのシグナルが伝達されないように開発された薬剤です。細胞の増殖を抑え、縮小させる効果が認められていますが、その詳しい機序は分かっていません。

肺がんにおけるゲフィチニブの応答性は他の抗がん剤とは異なり、腫瘍が短期間で消滅するなど劇的に効果が現れる症例がある一方、効果がまったく認められない症例も少なくありませ

---

<sup>8</sup> アポトーシス

細胞の死に方の一種で、個体をより良い状態に保つために、不要となった細胞や害となる細胞を自ら積極的に取り除くために引き起こされる管理・調節された (プログラムされた) 細胞死のこと。これに対して、血行不良、外傷などによる細胞内外の環境の悪化によって起こる細胞死は、ネクローシス (壊死) と呼ばれる。

ん。また、他の分子標的治療薬とは異なり、腺がんよりも扁平上皮がんが強い発現が認められるにもかかわらず、女性で非喫煙者の腺がん患者で有効な症例が多いことが知られています。この発現と効果の違いはゲフィチニブの標的となる EGFR 遺伝子変異の有無によるものであるとする論文が 2004 年に発表されました。その後の研究により、非小細胞がんの 20～40% に変異が検出され、日本人では変異が多く、変異のある人にゲフィチニブが効きやすい傾向があることが分かりました。また、ゲフィチニブに対する反応性が遺伝子変異のパターンによって大きく異なることも分かってきました。ただし、EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブの臨床的効果との相関性が高く、薬剤感受性の重要な予測因子と思われる反面、遺伝子変異とゲフィチニブの応答性が完全には一致しないこと、変異の検索方法について一定の基準や方法が無いことなどの理由で、必ずしも投与前にこの遺伝子変異を検査しなければならないものではありません。また、ゲフィチニブ投与による腫瘍縮小効果は認められていますが、生存期間の延長は認められていません。

新聞などでも大きく報道されたように致死的な副作用（間質性肺炎）を引き起こすことも知られています。そのようなリスクを回避するためにも喫煙者や肺線維症のある患者さんの治療選択の際に EGFR 遺伝子変異を検査することは大きな意味があります。ここでは効果予測法として行われている検査方法について説明します。

#### 1) 検体および検査法

現在、ゲフィチニブは術前術後の補助療法としての効果は認められないため、投与の適応は、再発の非小細胞がんと病期進行のため手術不能な症例となっています。したがって使用する検体は過去の手術時あるいは生検時のパラフィン包埋組織標本を使用します。また、再発時の胸水、リンパ節の穿刺細胞診を実施する際の標本を使用することができ、その場合は、RNA を抽出し、RT-PCR/ダイレクトシーケンス法<sup>9</sup>で塩基配列の異常の有無を検索することもあります。

パラフィン包埋組織標本を使用する場合は組織中の DNA を抽出します。肺がん、特に EGFR 遺伝子変異がある組織型の場合、

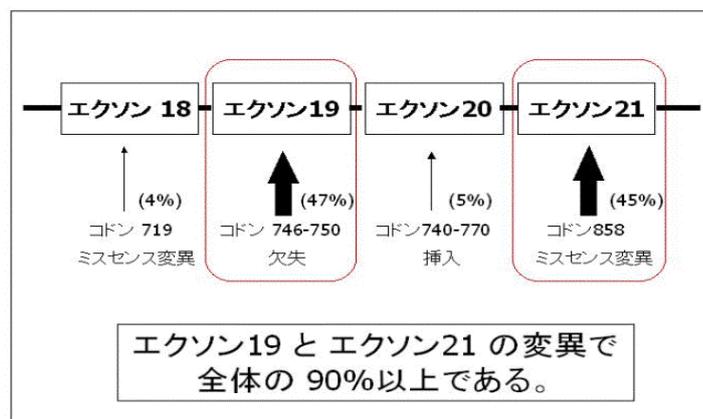


図 11 肺がんにおける EGFR 遺伝子変異の部位別頻度  
肺がんにおいて EGFR 遺伝子の変異の起きる位置は、ほぼこの 4 箇所を集約され、中でもエクソン 19 における欠失、エクソン 21 のコドン 858 におけるミスセンス変異の 2 箇所の変異全体の 90% 以上を占める。

<sup>9</sup>RT-PCR/ダイレクトシーケンス法

RNA の塩基配列を調べる方法。RNA は直接 PCR 法で増幅することは出来ないため、RNA から DNA に変換し（逆転写反応：RT）、その DNA を PCR で増幅後、塩基配列を解析する。

腫瘍細胞と正常細胞が混在しやすく、さらに生検検体のように小さな組織しかない場合は腫瘍細胞と正常細胞とを分離することは不可能です。そのため、GIST で実施しているような PCR/ダイレクトシーケンス法では遺伝子変異を同定することは非常に困難です。また、肺がんにおける EGFR 遺伝子変異は図 11 に示すようにキナーゼドメインと呼ばれる部分の一定の位置に起きることが知られており、エクソン 19 における欠失<sup>10</sup>、エクソン 21 にあるコドン 858<sup>11</sup>のミスセンス変異<sup>12</sup>の 2 つで変異の約 90%を占めます。そこで検査方法の一例として、遺伝子の欠失、挿入を調べる PCR/フラグメントアナリシス法と、1 塩基置換型の変異を検出するサイクリングプローブ法の二つの方法を使用します。

#### (1) PCR/フラグメントアナリシス法

遺伝子変異のうち塩基の欠失、挿入がある場合、その部分を PCR 法で増幅すると正常よりも短い DNA 断片、あるいは長い DNA 断片が得られます。この増幅産物の分子量の違いを精密に機械で検索する方法が PCR/フラグメントアナリシス法です。

#### (2) サイクリングプローブ法

EGFR 遺伝子変異のうち、コドン 858、719 の変異は 1 つの塩基が置き換わる変異です。その塩基に注目して変異の検出を行う方法がサイクリングプローブ法です。リアルタイム PCR 法<sup>13</sup>の 1 種で、ある塩基が正常の場合は FAM という蛍光色素が発光し、塩基が置換された場合は ROX という別の蛍光色素が発光するように設計された試薬を用いて、遺伝子変異の有無を検査します。EGFR 遺伝子は 1 つのアレル<sup>14</sup>に変異が起きるだけで腫瘍化するため、変異が認められる場合でも通常は正常な塩基パターン（野生型）と置換されたパターン（変異型）の両方が検出されます。検査の流れと代表的な変異検出例を図 12 に示しました。

---

#### <sup>10</sup> 遺伝子欠失

遺伝子の塩基が欠失する遺伝子変異のこと。欠失する塩基の数は様々だが、EGFR 遺伝子変異の場合は 3 の倍数（コドン単位）で欠失する。

#### <sup>11</sup> コドン

タンパク質の設計図として機能する mRNA 上の各アミノ酸に対応する 3 つずつの塩基配列のこと。mRNA が持つ遺伝情報は開始コドン (AUG) から翻訳され、3 塩基ごとに一つのアミノ酸に翻訳される。コドン 858 というのは開始コドンから数えて 858 番目のコドンを指す。

#### <sup>12</sup> ミスセンス変異

塩基が変化することでコードするアミノ酸が変わる遺伝子変異のこと。

#### <sup>13</sup> リアルタイム PCR 法

PCR で標的遺伝子を増幅しながら、蛍光物質を使用してその DNA 濃度を定量する方法のこと。蛍光物質を用い、専用の機器で測定するため感度がよく、微量な DNA も検出することができる。

#### <sup>14</sup> アレル（対立遺伝子）

染色体上の同じ位置にある二つ以上の遺伝子のうちの一つを指し、人の場合は、母親由来のものと父親由来のもの二つ（一対）を受け継いでいる

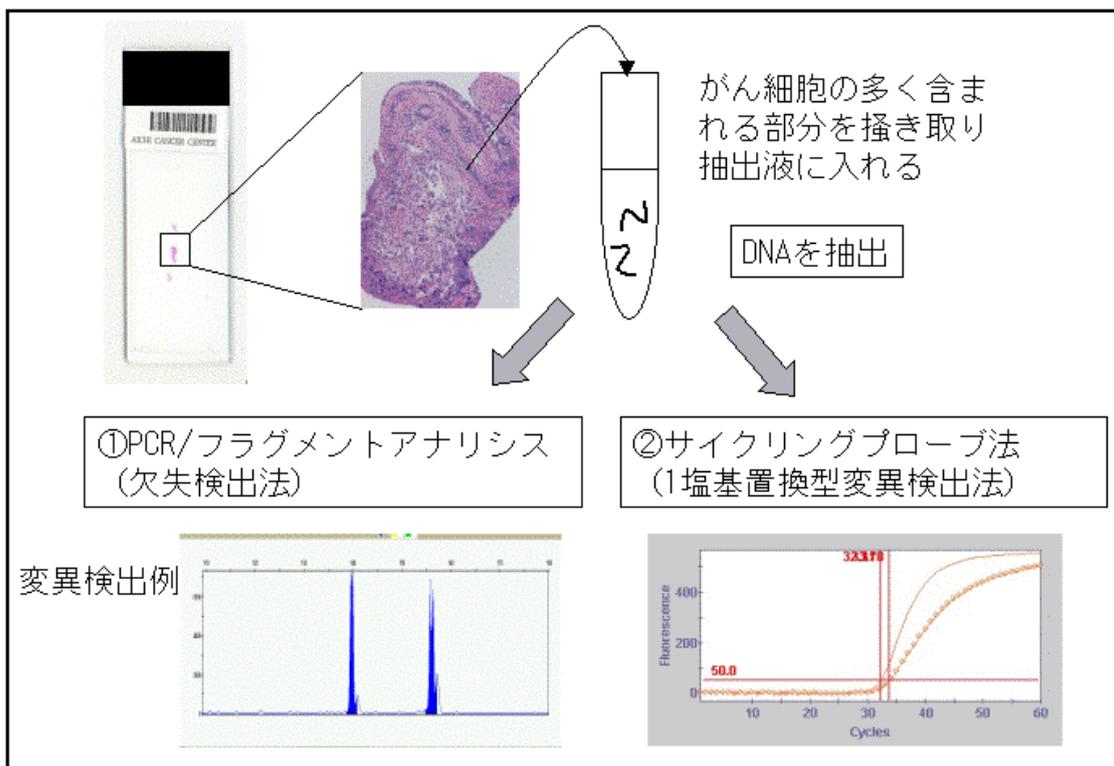


図 12 パラフィン包埋組織からの EGFR 遺伝子変異検出法

パラフィン包埋組織から DNA を取り出し、①PCR/フラグメントアナリシス(欠失検出法)、②サイクリングプローブ PCR 法(1 塩基置換型変異検出法)にて検査を行う。EGFR 遺伝子はがん遺伝子であるため、1対の遺伝子のうち、1方のアレルに変異が起こることにより腫瘍化する。したがって変異のある DNA を検査すると1つの検体から野生型と変異型の両方が検出される。

## 2) 結果の解釈

EGFR 遺伝子変異は、図 11 に示したような 4 箇所の変異が検査の対象となりますが、変異の部位によってゲフィチニブの反応性に違いがあることが知られています。また、EGFR 遺伝子変異が無くてもゲフィチニブが有効である場合もあります。従って実際には EGFR 遺伝子変異の結果だけではなく、喫煙歴、性別、組織型等を総合的に考慮し、投与適応の判定がされています。

## 3) 今後の展望

EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブ反応性との関連性については、まだ臨床試験が始まった段階であり、有用性については検討中です。EGFR 遺伝子変異が無くてもゲフィチニブが有効である症例があること、遺伝子変異よりも遺伝子増幅が関係するといった報告もあることなど、まだ不明な点もあることに留意すべきです。したがって、現段階では必ずしも投与前に遺伝子

変異の検索を行う必要はありません。しかし、最近の研究の結果、EGFR 遺伝子変異のうち、変異パターンによってゲフィチニブ反応性に差があり、エクソン 19 の遺伝子欠失、コドン 858 のミスセンス変異の順で反応性が高いこと、ゲフィチニブ投与中に再発した症例において別の位置のミスセンス変異が検出されるという報告や、EGFR 遺伝子変異はなく、K-ras 遺伝子<sup>15</sup>変異のある症例に投与すると予後が悪くなるといった報告も出ています。したがって、今後、臨床試験の結果にもよりますが、投与対象の限定、効果予測、副作用を防ぐ、という観点からも EGFR 遺伝子変異の検索の必要性は高まるのではないかと考えます。

## 6. 検査の問題点と今後の展望

分子標的治療薬は、がん細胞と正常細胞とを区別し、がん細胞にだけ作用する画期的な薬として開発が進められ、実際、今までは治療法の選択肢が少なかった転移性の乳がんや進行期の GIST、そして非小細胞肺癌において非常に有効な薬剤となっています。また、現在、臨床試験に入っているものも少なくないため、今後さらに増えていくものと思われます。しかし一方で肺がんにおける強い副作用の報告例など、その投与対象に注意が必要とされることも分かっています。したがって、それぞれの薬剤、あるいは標的とする分子ごとに投与対象を限定するため、ますます遺伝子検査の重要性は高まるものと思われます。

## 参考図書

- 1) 黒瀬等, 他: 特集-分子標的薬の基礎知識を理解する, 薬局, 2005;56 (4) : 1706-1789, 南山堂, 東京.
- 2) 曾根三郎, 他: 分子標的治療, 癌と化学療法, 2004;31 (7) : 1034-1040, 癌と化学療法社, 東京.
- 3) 福井朋也, 他: 特集-分子標的治療と病理, 病理と臨床, 2006;24 (6) : 578-633, 分光堂, 東京.
- 4) 鶴尾隆: 分子標的治療薬の現状と展望, 医学のあゆみ, 2005;215 (7) : 601-605, 医歯薬出版, 東京.
- 5) 幸田久平, 他: 増殖因子阻害剤, 医学のあゆみ, 2005;215 (7) : 613-616, 医歯薬出版, 東京.
- 6) 長谷川喜一, 他: 特集-分子標的療法の実際, 総合臨床, 2006;55 (6) : 1635-1702, 永井書店, 大阪.

---

<sup>15</sup> *k-ras* 遺伝子

ras 遺伝子と呼ばれる細胞増殖に関与するがん遺伝子の一つであり、点突然変異によって活性化され、細胞の異常増殖を引き起こす。大腸がん、膵臓がん、肺がんなど様々な悪性腫瘍で変異が認められている。