

## 遺伝子や遺伝子バリエーションについて

読者の皆さんの中には、すでにごんゲノム解析結果や、結果報告書が手元にあるという方もおられると思います。遺伝子解析の結果を示すのには、いろいろな表記法があり、どの表記法で書いてあるのかをまず判断しないとけません。解析した業者により表記法が違ってきます。ある業者は、

**KRAS p.Gly12Asp** ……①

と、“p.”で示された結果を返します。これが、他の業者だと、もう少し簡略化されていて、

**KRAS p.G12D** ……②

と、短く書かれている場合もあります。これはまだ番号の“12”のところと一緒にあったりするので、記載が多少省略されているのかな、となんとなく感じられます。ただ、業者によってはさらに違った形式で、

**KRAS c.35G>A** ……③

と、“c.”を使った、上の①や②のp.の時と違った表記で結果が出る場合があります。こうなると、ちょっと迷ってしまうかと思ひます。

さらに、こんなふうにごんを返却されることもあります。こうなると①～③でみられた、初めのKRASという文字列すらありません。

**chr12-25398284-C-T (hg19)** ……④

**chr12:g.25398284 C>T (hg19)** ……⑤

いろいろな表記方法があつて読者の皆さんは当惑されているかと思ひますが、実は①～⑤の5つとも、すべて同じ内容となる遺伝子の変化を示しています。

多数のヒトの遺伝子配列をいっぺんに解析できるようになったのはごく最近のことで、結果を示す時の表記法はまだ業界で統一されていません。

まずは、これらの表記されている内容がある程度つかめるように、以降で解説したいと思います。

## 細胞とは

遺伝子の変化のことを知りたいのに、細胞の話？ ちょっと回りくどいですね。どうもすみません。ただ、ここで細胞の概念について少し知っていただきたいのです。そうでなければ、がん細胞の理解が進みにくいと考えるからです。

地球上に初めて生物が登場したのは、いまからおよそ 38 億年前とされています。この時の生物は、今でいうところの細菌、つまり「ばい菌」のような生き物であったと考えられています。その後、膨大な時が流れ進化し、現在のように多様な生命体がみられるようになりました。

地球上の生物は、すべて細胞と呼ばれる構造物でできています。細胞の大きさは直径がだいたい  $10\sim 140\mu\text{m}$  で、 $\text{mm}$  の単位にすると  $0.01\sim 0.14\text{mm}$  です。ヒトの肉眼で識別できる最小の物体は約  $0.2\text{mm}$  ( $200\mu\text{m}$ ) で、したがってヒトの肉眼では細胞を直接見ることはできません。顕微鏡などを用いて観察する必要があります。この小さな細胞が集まって、ヒトという生物を作っています。その数は成人の場合、37 兆個と膨大です。

細胞には、実にいろいろな種類のものがあります。皮膚の細胞は、外力や紫外線から人体を守る働きや、熱や冷気などから人体を保護する働きがあります。筋肉ももちろん細胞からできており、筋肉の細胞は、タンパク質の力を利用して細胞自体が縮み、筋肉の収縮を起こして体を運動させます。また、涙を作る細胞や、胃液を作る細胞など、ものを分泌する性質をもった細胞も存在します。

## 既報のデータベースにあたる —ソマティック編

検出された腫瘍細胞のバリエント（2日目の23ページにてすでにお話ししましたように、ソマティックのほうです）が、どのくらい「知られて」いるのか、という情報は重要です。よく知られたソマティックバリエントは比較的多くの患者さんで見つかり、そのようなバリエントへは薬剤開発が進み、治療法も革新されやすいという傾向があります。それゆえ、ソマティックバリエントについての結果報告書には、薬剤開発状況なども入れるようにとの提言がなされており、実際にそういった情報が得られるサイトがあります。それらをこれから紹介します。

### ClinVar

米国の National Institute of Health（国立衛生研究所）が管理している、遺伝子バリエント全般（ジャームラインとソマティック両方です）のサイトです。非常に大きな規模でありたくさんの情報がありますが、なかには信ぴょう性の低い情報もあるので、他のサイトでも確認したほうが無難です。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>



へアクセスすると、以下の画面となります。

矢印で示した検索ボックスに遺伝子名などを入力すると、情報が出てきます。ここでは例として“EGFR”を入れて検索してみましょう。以下のような画面が現れます。

Variation Location	Gene(s)	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)	Review status
1. <a href="#">TMMEM105B-BRAF fusion</a> GRCh37: Chr7:12250147-140494267	<a href="#">ACHE</a> , <a href="#">ADCY1</a> , <a href="#">ADCYAP1R1</a> , <a href="#">AEBP1</a> , <a href="#">AHR</a> , <a href="#">AKR1B1</a> , <a href="#">AMPH</a> , <a href="#">AOAH</a> , <a href="#">AQP1</a> , <a href="#">ARF3</a> , <a href="#">ASL</a> , <a href="#">ASNS</a> , <a href="#">AZGP1</a> , <a href="#">OPN1SW</a> , <a href="#">BLVRA</a> , <a href="#">BPGM</a> , <a href="#">BRAF</a> , <a href="#">CACNA3D1</a> , <a href="#">CALCB</a> , <a href="#">CALD1</a> , <a href="#">CALU</a> , <a href="#">CAMK3B</a> , <a href="#">CAPZA2</a> , <a href="#">CAV1</a> , <a href="#">CAV2</a> , <a href="#">KRIT1</a> , <a href="#">GCT6A</a> , <a href="#">CD38</a> , <a href="#">SEPT7</a> , <a href="#">CDK6</a> , <a href="#">CFTR</a> , <a href="#">CHN2</a> , <a href="#">CHRM2</a> , <a href="#">AP1S1</a> , <a href="#">COL1A2</a> , <a href="#">CPA1</a> , <a href="#">CPA2</a> , <a href="#">...more</a>	Pleomorphic (2) xanthoastrocytoma	Pathogenic	no assertion criteria provided
2. <a href="#">NM_005228.4(EGFR):c.-237A&gt;G</a> GRCh37: Chr7:55086734 GRCh38: Chr7:55019041	<a href="#">EGFR</a>	Lung cancer	Uncertain significance (Jun 14, 2016)	criteria provided, single submitter
3. <a href="#">NM_005228.4(EGFR):c.-216G&gt;T</a> ① GRCh37: Chr7:55086755 GRCh38: Chr7:55019062	<a href="#">EGFR</a>	Lung cancer	Likely benign (Jun 14, 2016)	criteria provided, single submitter
4. <a href="#">NM_005228.4(EGFR):c.-191A&gt;C</a> GRCh37: Chr7:55086780 GRCh38: Chr7:55019087	<a href="#">EGFR</a>	Lung cancer	Likely benign (Jun 14, 2016)	criteria provided, single submitter
5. <a href="#">NM_005228.4(EGFR):c.-21C&gt;A</a> GRCh37: Chr7:55086950 GRCh38: Chr7:55019257	<a href="#">EGFR</a>	Lung cancer	Uncertain significance (Jun 14, 2016)	criteria provided, single submitter

Variation のところでは、翻訳されたタンパク質のどの位置に変化が入るか、ならびにリファレンス配列 (GRCh37 と GRCh38 があります) でのバリエーションの位置が表記されています。掲載されているバリエーション情報の順番としては、最初に大規模な遺伝子の欠失や重複・融合遺伝子を取り上げられており、複数の遺伝子を巻き込んだ変化が掲載されています。その次に、一つの塩基が置換したタイプが続きます。

また、①の箇所は、一つひとつのバリエーションを示しています。1 日目 (15 ページ) にお話ししましたが、c.-191A>C とあり、コーディング配列の情報を示しています。マイナス符号がついているので、コーディング配列の上流の、タンパク質の配列の手前のところを意味します。こういった領域には、1 日目 (14 ページ) でもお話ししましたプロモーターなどの重要な配列が存在することもあります。

②の箇所は、もし仮にこのバリエーションがジャームラインで存在している場合、どういった影響を生じるかを、ACMG (72 ページ [coffee break ④] 参照) の定義に当てはめて記載しています。以下のような区分となります。

Benign : 病原性なし

Likely benign : 病原性なしの可能性が高い

Likely pathogenic : 病原性を有する可能性が高い

Pathogenic : 病原性あり

Uncertain significance : 解釈不明 (上の 4 つのカテゴリに当てはまらない)

これらのカテゴリのうち、Likely pathogenic と Pathogenic については、病原性があると判断する場合があります。

また、これらの判断の根拠となった状況を、Review status として、星の数で表しています。星の数が多ければ多いほど、より信頼性が高いこととなります。

星 4 つ	Practice guideline	ガイドラインにより決定されている
星 3 つ	Reviewed by expert panel	専門家による合議にて解釈が決定されている
星 2 つ	Criteria provided, multiple submitters, no conflicts	複数の情報提供者があり、かつ解釈が一致している
星 1 つ	Criteria provided, conflicting interpretations or criteria provided, single submitter	複数の情報提供者がいるが、解釈が一致していない。あるいは、情報提供者が 1 グループしかいない
星なし	No assertion for the individual variant or no assertion criteria provided or no assertion provided	単にバリエーションが見つかったという報告のみ、あるいは解釈がついているものの解釈の基準や判断根拠が不明、あるいは解釈そのものが付随しない

情報量は多く、ジャーナルのデータベースとしても相当に有用です。探しているバリエーション情報が見つかることが多いですが、念のために他のデータベースでもご確認下さい。

## OncoKB

米国の有力な医療機関である Memorial Sloan Kettering Cancer Center が

ここからは、バリエントの評価を行い、こういった対応をするかの演習を行いたいと思います。これまでに解説した内容を思い浮かべつつ、実際にサイトにアクセスしながら取り組みましょう。

## 問題

### ●第1問 (解説は158ページ)

67歳，日本人男性．1年前に進行肝内胆管癌が判明し，以後ゲムシタビン（ジェムシタビン）を用いた化学療法が施行されていました．このたび多発肺転移をきたしたため，同部を生検し，FGFR融合遺伝子の検索も兼ねて検体をゲノム解析に提供し，結果が返却されてきました．提出検体には，腫瘍細胞が約20%（健常細胞が80%となります）含まれていました．

KRAS G12V VAF: 13.1%

### ●第2問 (解説は165ページ)

72歳，日本人女性．ちょうど1年前に，右の腋窩のしこりに自身で気づき，精査にて皮膚のアポクリン腺癌と判明しました．右腋下リンパ節にも転移をいくつか認め，手術にて病巣は全摘出されました．乳癌との鑑別が問題となったのですが，免疫染色ではエストロゲン・プロゲステロン受容体陰性，HER2は1+でKi67は25%であり，腋窩アポクリン腺癌であり，乳腺アポクリン癌ではないとされました．最近になりCT上頸部リンパ節腫脹が複数出現してきています．もともと稀な腫瘍であり，本人の希望もあり標準的治療が存在しないことから，手術検体を用いたゲノム解析がなされ，いくつかのバリエントが判明しました．科のみんなでバリエント解釈を分担することとなり，あなたの担当するバリエン

トが以下の2つとなりました。

提出検体には、腫瘍細胞が約50%含まれていました。

chr19:1223125-C-G, STK11 Phe354Leu VAF: 42.3%

chr10:114925405-C-G, TCF7L2 Pro495Ala VAF: 47.7%

### ●第3問 (解説は171ページ)

69歳，日本人男性。血縁者では，父を90歳で肺扁平上皮癌で亡くされているほかは，悪性疾患の既往のある方は近い親族ではないとのこと。重喫煙者（1日20本をおおよそ50年）で，ほぼ毎日飲酒していました。8カ月前に中咽頭癌と診断されました。病理組織は低分化扁平上皮癌で，臨床病期はT3N2M0，免疫染色ではp16陰性でした。シスプラチンと併用して根治的放射線療法がなされ，腫瘍はいったん大幅に縮小したのですが，3カ月後に多発肺転移が出現し，シスプラチンと5-FU，ドセタキセルを併用した治療がなされました。肺野病変の多くは縮小しているのですが，最近になり新たな小結節影が肺野に出現しています。ニボルマブの投与を検討中ですが，本人よりゲノム解析の希望があり，初回治療前の生検検体のみを用いた解析がなされました。下記のバリエーションが検出されています。

提出検体には，腫瘍細胞が約60%含まれていました。

chr17:7579313-G-T, TP53 Thr125Lys VAF: 40.9%

### ●第4問 (解説は175ページ)

55歳，日本人女性。3年前までは，病気一つせず検診にも引っかかったことがないのが自慢でした。3年前に頸部のしこりに気づき，精査にて多発肺転移を有する甲状腺乳頭癌と分かりました。手術的に甲状腺を全摘出し，その後標準的治療である放射性ヨウ素治療が開始となりました。最近になって放射性ヨウ素治療への反応が乏しくなり，分子標的薬が開始となったのですが，治療法を検索する目的にてがんゲノム解析を本人が希望されました。手術検体（検体内の腫瘍組織の割合は30%）のみで検査がなされ，以下のバリエーションが検出されました。

chr6:117631426-AT-A, ROS1 Asn2084IlefsTer6 VAF: 15.6%

chr5:149754617-G-T, TCOF1 Gly460Val VAF: 38.9%