



# がんにおけるドライバー遺伝子異常とは？

角南久仁子<sup>†</sup>

IRYO Vol. 74 No. 1 (33-37) 2020

【キーワード】 がん遺伝子, がん抑制遺伝子, ドライバー遺伝子, 分子標的治療薬

## がんにおけるドライバー遺伝子異常

がんはさまざまな要因による遺伝子異常の蓄積によって発生するとされているが、その遺伝子異常は、遺伝子変異（点突然変異や挿入・欠失変異など）、コピー数変化（増幅および欠失）、遺伝子融合など多様である<sup>1)</sup>。主に細胞増殖に促進的に働き、変異や増幅、転座による遺伝子融合によって活性化することでがん化に寄与する遺伝子を「がん遺伝子」、逆に細胞増殖に抑制的に働き、変異や欠失、メチル化などによって、その機能が不活性化することでがん化に寄与する遺伝子を「がん抑制遺伝子」という。これらのがん遺伝子やがん抑制遺伝子に生じ、がんの発生および進展に直接的に寄与する遺伝子異常が、ドライバー遺伝子異常である。一方、がんの発生とは無関係にランダムに入る遺伝子変異はパッセンジャー変異と呼ばれる。

ドライバー遺伝子異常が、がん細胞内のシグナル伝達を恒常的に活性化することで、がん細胞はそのシグナルに依存状態となって増殖を続ける (oncogenic addiction)。そのため、その活性化したシグナルを阻害する分子標的治療薬は従来の殺細胞

性抗がん剤よりも特異的かつ高い殺細胞性を示す<sup>2)</sup>。そのため、ドライバー遺伝子異常の同定や、それらをターゲットとした分子標的治療薬の開発が進んでいる。

たとえば、非小細胞肺癌は多くのドライバー遺伝子異常が同定され、それに対する分子標的治療薬を用いた治療開発が進んでいるがん種である。2004年にEGFR遺伝子変異が報告されたのをはじめとしてALK融合遺伝子、KRAS、BRAF、HER2遺伝子変異やRET、ROS1融合、MET遺伝子エクソン14スキッピングといったドライバー遺伝子異常が同定されており (図1)<sup>3)</sup>、EGFR変異、ALK融合、ROS1融合およびBRAF変異に対しては分子標的治療薬が承認されている。これらのドライバー遺伝子異常は相互排他的であるとともに、人種によってもその頻度に差があり、アジア人では欧米人と比較してEGFR遺伝子変異陽性例の割合が高いことが知られている (図1)<sup>3)</sup>。

## ドライバー遺伝子変異と分子標的治療薬

ドライバー遺伝子異常はがん種横断的に同定され

国立がん研究センター 中央病院 臨床検査科 <sup>†</sup>医師  
 著者連絡先: 角南久仁子 国立がん研究センター 中央病院 臨床検査科 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
 e-mail: ksunami@ncc.go.jp  
 (2019年10月25日受付, 2020年1月10日受理)  
 Genetic Alterations Trigger in Cancers  
 Kuniko Sunami, National Cancer Center Hospital  
 (Received Oct.25, 2019, Accepted Jan.10, 2020)  
 Key Words : oncogene, tumor suppressor gene, driver gene, molecular-targeted drug

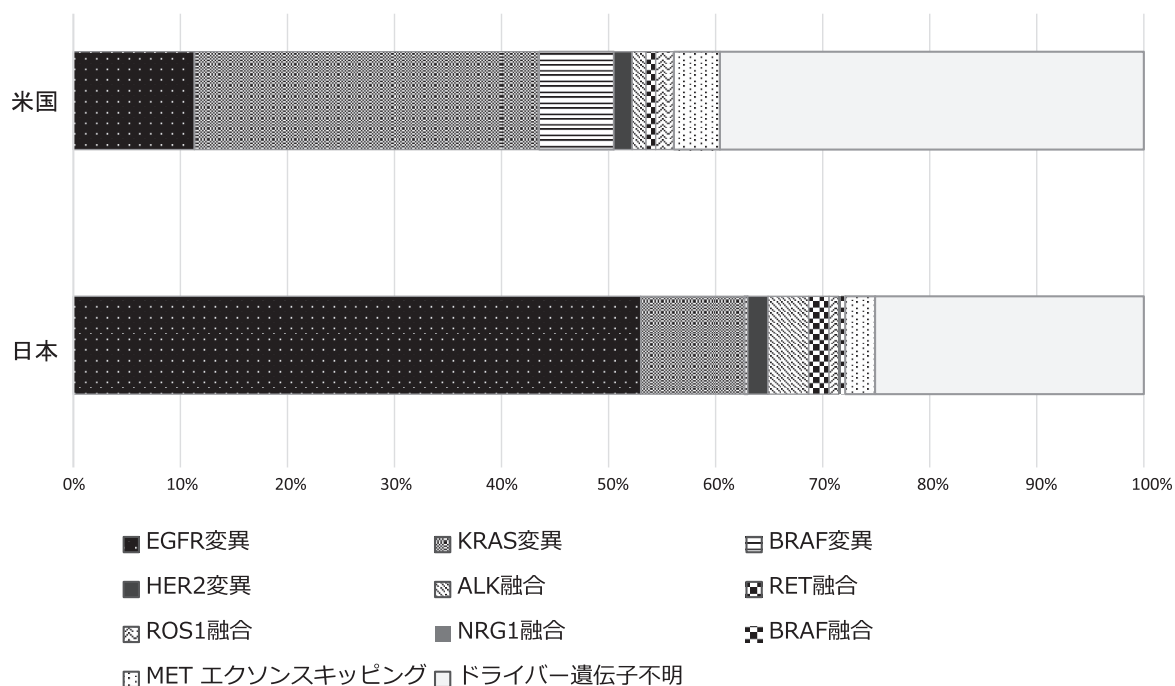


図1 肺腺がんにおけるドライバー遺伝子異常とその頻度 (文献3) より一部改訂)

表1 主なドライバー遺伝子異常と対象となる分子標的治療薬

バイオマーカーとなるドライバー遺伝子異常	薬剤	適応がん種
ALK 融合遺伝子	クリゾチニブ, アレクチニブ, セリチニブ, ロルラチニブ	非小細胞肺癌
EGFR 活性化変異	ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ, オシメルチニブ	非小細胞肺癌
ROS1 遺伝子融合	クリゾチニブ	非小細胞肺癌
BRAF V600 変異	ダブラフェニブ+トラメチニブ エンコラフェニブ+ピニメチニブ ベムラフェニブ	非小細胞肺癌, 悪性黒色腫 悪性黒色腫 悪性黒色腫
RAS 野生型	セツキシマブ, パニツムマブ	大腸がん
HER2 増幅	トラスツズマブ±ペルツズマブ ラパチニブ TDM-1	乳がん, 胃がん 乳がん 乳がん
BRCA1 または BRCA2 変異	オラパリブ	乳がん, 卵巣がん
MSI-high	ペンプロリズマブ	固形がん
NTRK 融合遺伝子	エヌトレクチニブ	固形がん

ているが、がん種が異なっても、同じドライバー遺伝子異常に対しては同じ分子標的治療薬が治療効果を示すことが多い。たとえば、HER2 増幅を認める乳がんに対して高い治療効果を示すtrastuzumabは、HER2 増幅を認める胃がんにおいても有効性が示されている<sup>4)</sup>。近年では、がん種ごとではなく、がん種横断的にドライバー遺伝子異常などのバイオマーカーに基づいた薬剤開発が進められており、2018年12月にはペンプロリズマブが、標準的治療が困難なマイクロサテライト不安定性を有する進行再発固形がんに対して適応拡大され、本邦で初めてバイオマーカーに基づいてがん種横断的に使える治療

薬となった。さらに、2019年6月にはNTRK融合遺伝子をドライバー遺伝子異常として有する進行再発固形がんに対してエヌトレクチニブが承認され、今後がん種横断的なバイオマーカーに基づく薬剤開発が進むと考えられる。

ドライバー遺伝子異常と、対応する分子標的治療薬および適応がん種を表1に示す。また、体細胞遺伝子変異の総数(腫瘍変異負荷 tumor mutation burden: TMB)も、高TMBは免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子となるという報告があり<sup>5)</sup>バイオマーカーとして注目されている。

表2 固形がんに対するコンパニオン診断

疾患	検査項目	薬剤名
非小細胞肺癌	ALK 融合遺伝子	クリゾチニブ, アレクチニブ, セリチニブ, ロルラチニブ
	ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ
	EGFR 遺伝子変異	ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ, ダコミチニブ
	PD-L1 タンパク免疫染色	ベムプロリズマブ, デュルバルマブ
	EGFR 遺伝子変異 T790M	オシメルチニブ
大腸癌	BRAF 遺伝子変異	抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ, パニツムマブ) を投与しない (FOLFOXIRI+Bevacizumab の選択)
	RAS (KRAS, NRAS)	抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ, パニツムマブ) を投与しない
悪性黒色腫	BRAF 遺伝子変異	ダブラフェニブ, トラメチニブ, ベムラフェニブ, エンコラフェニブ+ビニメチニブ
	PD-L1 タンパク免疫染色	ニボルマブ+イビリムマブ
乳癌	HER2 遺伝子増幅	トラスツズマブ, ラパチニブ ベルツズマブ, T-DM1
	BRCA1/2 遺伝子変異	オラパリブ
卵巣癌	BRCA1/2 遺伝子変異	オラパリブ
胃癌	HER2 遺伝子増幅	トラスツズマブ
甲状腺癌	RET 遺伝子変異	バンデタニブ
GIST	C-kit 遺伝子異常	イマチニブ, スニチニブ, レゴラフェニブ
固形がん	マイクロサテライト不安定性検査	ベムプロリズマブ
	NTRK 融合遺伝子	エヌトレクチニブ

2019年10月現在

## ドライバー遺伝子異常とがん遺伝子パネル検査

日常診療において、分子標的治療薬投与の適否判断を目的としたドライバー遺伝子異常の検出には、各分子標的治療薬と紐づいたコンパニオン診断薬が用いられる。固形がんに対するコンパニオン診断としての検査項目と薬剤名を表2に示す。これまでは、これらの検査項目に対してそれぞれ一つずつコンパニオン診断薬を用いて検査していたが、検査すべきドライバー遺伝子異常が増えるにつれて、検査時間や解析対象検体の消耗が問題となり、次世代シーケンサーを用いて複数のドライバー遺伝子異常の有無について一度に解析可能ながん遺伝子パネル検査へのニーズが高まっていた。

そして、2019年6月、本邦で初めて3種のがん遺伝子パネル検査が保険収載された。がん遺伝子パネル検査には、マルチプレックスのコンパニオン診断薬として機能するものと、検出された遺伝子異常を総合的に判断して治療選択につなげるがんゲノムプロファイリング機能を有するものがある。2019年10月現在、非小細胞肺癌を対象としたマルチプレックスコンパニオン診断薬としてオンコマイン™ DX Target Test CDx® システムが、がんゲノムプロファイリング検査として、OncoGuide™ NCCオン

コパネルシステムおよびFoundationOne® CDxシステムが保険収載されている。

マルチプレックスコンパニオン診断薬としての遺伝子パネル検査は分子標的治療薬についての特定のドライバー遺伝子異常が陽性か陰性かという結果が報告されるため、特別な解釈は必要ない。一方、後者については、得られた遺伝子異常が治療標的になるドライバー遺伝子異常であるか、対応する候補薬剤が存在するか、などは専門家の判断が必要となるため、全例、専門家による会議「エキスパートパネル」で結果を検討することが必須とされている。このエキスパートパネルでは、ドライバー遺伝子異常が検出された場合、それに対応する分子標的治療薬についてエビデンスレベルを踏まえて検討される。その際のエビデンスレベルは、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会が合同で発出した「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン第1.0版」<sup>6)</sup>の別表1(表3)に基づいて判断することが推奨されている。

## 国立がん研究センター中央病院(当院)におけるがんゲノムプロファイリングプロジェクト

当院では、当センターの研究所が主体となって開

表3 がん関連3学会合同ガイダンス エビデンスレベル

エビデンスレベル分類	
1A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認されたバイオマーカー（遺伝子異常）
1B	当該がん種においてコンパニオン診断薬（もしくはコンプリメンタリー診断薬）としてFDAで承認されたバイオマーカー（遺伝子異常） 当該がん種においてバイオマーカーによる患者選択を行う前向き臨床試験もしくはメタ解析データにより、抗がん薬の臨床的有用性に対する一貫性のある結果が得られているバイオマーカー（遺伝子異常）
2A	当該がん種において前向き臨床試験 <sup>(1)</sup> のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー（遺伝子異常）
2B	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー（遺伝子異常）
3A	科学的知見に基づく症例報告等 <sup>(2)</sup> により抗がん薬の臨床的有用性との関連が報告されているバイオマーカー（遺伝子異常）
3B	in vitro および in vivo での薬力学的評価により抗がん薬の治療効果との関連が報告されているバイオマーカー（遺伝子異常）
4	がんに関与することが知られている遺伝子異常

脚注 (1) 第II相試験以上の試験報告を対象とする。

(2) 第I相試験の試験報告も対象とする。

114遺伝子 変異・増幅				12遺伝子 融合	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L1/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

図2 NCCオンコパネル搭載遺伝子

発した114のがん関連遺伝子（図2）を搭載したがん遺伝子パネル検査であるNCCオンコパネルを用いたゲノム医療実装化プロジェクト「TOP-GEAR (Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response)」を2013年から実施し、その中で、がんゲノムプロファイリング

検査の実行可能性および臨床的有用性を臨床研究として検証してきた。2013年7月から2014年10月までの第1期では、ドライバー遺伝子異常に合致した分子標的薬の第I相試験に登録された症例において、他の臨床試験にエントリーした症例と比べて無増悪生存期間が長い傾向にあることを示した<sup>7)</sup>。2016年



5月から2018年3月までの第2期では、622例の解析を行い、DNA量不足やDNA品質不良であった症例や、他者検体の汚染が疑われた症例などを除いた507例（81.7%）にレポート返却を行った。このうち2017年5月までの約1年間に登録された248例では、187例で解析が成功し、156例（83%）で1つ以上の遺伝子異常が検出された。また、ドライバー遺伝子異常の中でも前出の3学会合同ガイダンスの治療薬に対するエビデンスレベル3A以上のものをactionable遺伝子異常と定義すると、109例（58%）でactionable遺伝子異常が検出され、25例（13.4%）で遺伝子異常に合致する治療薬が投与された<sup>8)</sup>。治験薬だけでなく、承認薬の適応外使用なども含まれており、幅広い臨床の有用性が示される一方で、遺伝子異常と合致する治療薬が投与できる患者の割合をいかに向上させるかがゲノム医療の大きな課題であることが示された。

## おわりに

がんゲノムプロファイリング検査が保険収載され、複数の遺伝子を一度に解析しドライバー遺伝子異常の有無を調べるのが日常診療で可能となっている。ドライバー遺伝子異常に対する分子標的治療薬は高い治療効果を示すため、がんゲノム医療が実装化されつつある現状において、ドライバー遺伝子異常を正しく診断し適切な治療を選択することが求められている。

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。

### [文献]

1) Garraway LA. Genomics-driven oncology : frame-

work for an emerging paradigm. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 1806-14.

- 2) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2129-39.
- 3) Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H et al. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. Cancer Sci 2016 ; 107 : 713-20.
- 4) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010 ; 376 : 687-97.
- 5) Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. Nat Genet 2019 ; 51 : 202-6.
- 6) 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会合同「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (第1.0版)」. 2017.
- 7) Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T et al. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. Mol Cancer 2016 ; 15 : 73.
- 8) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer - associated genes in a clinical setting: A hospital - based study. Cancer Sci 2019 ; 110 : 1480-90.