



非小細胞肺がんのゲノム医療

泉 大樹[†] 松本 慎吾 後藤 功一

IRYO Vol. 74 No. 5 (231-235) 2020

【キーワード】 ドライバー遺伝子, 分子標的薬, マルチ遺伝子解析, リキッドバイオプシー, 薬剤耐性

はじめに

がんゲノム医療とは、がんのゲノム情報に基づいて行う最適な医療である。非小細胞肺がんでは、がんの発生や進展に直接的な関わりを持つドライバー遺伝子の異常が数多く同定されており、このドライバー遺伝子による患者層別化に基づいた分子標的治療が、従来の殺細胞性抗がん剤治療に比べて、患者の予後を大きく改善することが明らかとなっている。したがって、非小細胞肺がんにおけるゲノム医療とは、個々のドライバー遺伝子異常を確実に診断し、それに基づいて最適な治療を選択することである。本稿では、非小細胞肺がんにおけるゲノム医療の現状および今後の展望について述べる。

非小細胞肺がんにおけるドライバー遺伝子と分子標的治療

非小細胞肺がんにおけるゲノム医療の先駆けは、EGFRに対する分子標的治療であった。2004年にEGFR遺伝子変異が発見され¹⁾、この変異を有する肺がん（EGFR肺がん）にEGFR阻害薬がきわめて有効であることが示された²⁾。その後、ALK融合

遺伝子、ROS1融合遺伝子、BRAF V600E変異を標的とした治療開発が次々に行われ、いずれも分子標的薬の有効性が明らかにされたことから、現在、これら4つの遺伝子異常を有する肺がんに対して各々の分子標的薬が承認されている。

また、これら以外にも、RET融合遺伝子、METエクソン14スキッピング変異、KRAS遺伝子変異、HER2遺伝子変異、NRG1融合遺伝子等、さまざまなドライバー遺伝子がすでに同定されており³⁾、現在各々を標的とする治療開発が盛んに行われている。過去の大規模な臨床研究では、ドライバー遺伝子異常を有し、かつ分子標的薬で治療された非小細胞肺がん患者は、ドライバー遺伝子陰性の患者やドライバー遺伝子が陽性であっても分子標的治療を受けていない患者と比較して生存期間が明らかに長いことが示されており（図1）³⁾、個々の患者のドライバー遺伝子を確実に診断するだけでなく、診断された遺伝子異常に応じて適切な薬剤で治療することが最も重要である。

一方で、ドライバー遺伝子を標的とする治療は一時的に劇的な治療効果を示すが、経過中にほぼ全例で薬剤耐性化をきたす。その耐性機序は主に、①標的遺伝子の異常（耐性変異、増幅）、②側副経路の

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 [†]医師

著者連絡先：泉 大樹 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

e-mail : hiroizum@east.ncc.go.jp.

(2020年3月23日受付, 2020年5月8日受理)

Precision Medicine in Non-small Cell Lung Cancer

Hiroki Izumi, Shingo Matsumoto and Koichi Goto, National Cancer Center Hospital East

(Received Mar. 23, 2020, Accepted May 8, 2020)

Key Words : driver gene alteration, molecular targeted therapy, multiplex gene panel testing, liquid biopsy, drug resistance

Overall survivals according to targeted therapy (Non-Sq NSCLC, n=2208, Mar. 2015~Apr. 2018)

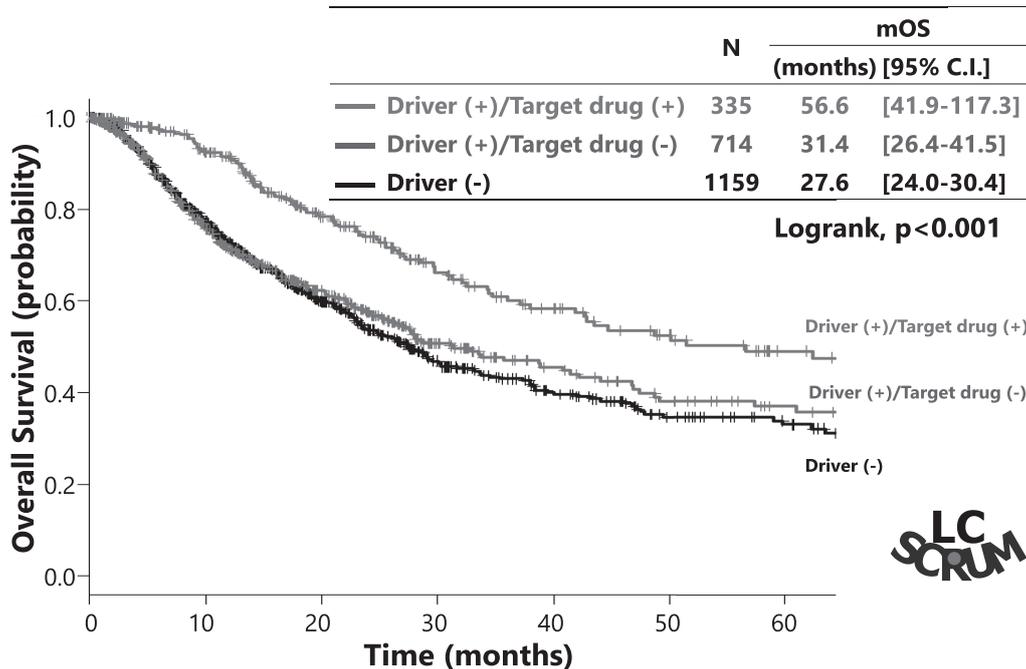


図1 ドライバー遺伝子陽性NSCLCに対する分子標的薬の導入による全生存期間の延長効果
(LC-SCRUM-Japanでスクリーニングされた非扁平上皮非小細胞肺癌2,208人)

活性化, ③形質転換に分類される。EGFR肺がんでは, 第1・2世代EGFR阻害薬治療を受けた患者の約半数はEGFR遺伝子に二次変異 (T790M変異) が生じることで耐性となり, このT790M変異を獲得した腫瘍には第3世代EGFR阻害薬であるオシメルチニブが有効である。また, オシメルチニブの耐性化はEGFR C797S変異等, がん細胞のさらなるゲノムの変化で生じるとされており⁴⁾, 現在, その耐性機序に基づく耐性克服を目指した治療の開発も進んでいる。同様に, ALK融合遺伝子, ROS1融合遺伝子を有する肺がんにおいても薬剤耐性に関わる遺伝子異常がみつかっており⁵⁾⁶⁾, これらを克服する薬剤が次々に開発されている。このように, 非小細胞肺がんでは, 治療前のみならず薬剤耐性時も, 遺伝子の変化をふまえた治療戦略が確立されていくと予想される。

● 非小細胞肺がんにおける遺伝子診断

前述のように, 現在EGFR/ALK/ROS1/BRAFの4つのドライバー遺伝子を有する肺がんに対して

各々の分子標的薬が承認されているが, これらの分子標的治療を行うにあたっては, 各々の遺伝子診断 (コンパニオン診断) が必須である。これまでは, 個々の分子標的薬に対し, それぞれ対応する個別のコンパニオン検査薬で診断 (1薬剤1検査) する必要があるため, すべての遺伝子を診断するには多くの時間や検体量を要していた。したがって, すべての遺伝子診断を行う前に従来の化学療法を開始しなければならないこともあったが, 2019年6月に, 次世代シーケンサー (NGS) を用いたマルチコンパニオン診断システムが保険償還され, 現在では, 少量の検体で4遺伝子すべてを同時に診断することが可能となっている。

● 全国肺がんゲノムスクリーニングに基づくドライバー遺伝子陽性肺がんに対する治療開発と診断薬開発

前述のように, 非小細胞肺がんにおいては治療標的となり得るドライバー遺伝子が次々と明らかになり, 各々に対する治療開発が進んでいるが, ドライ

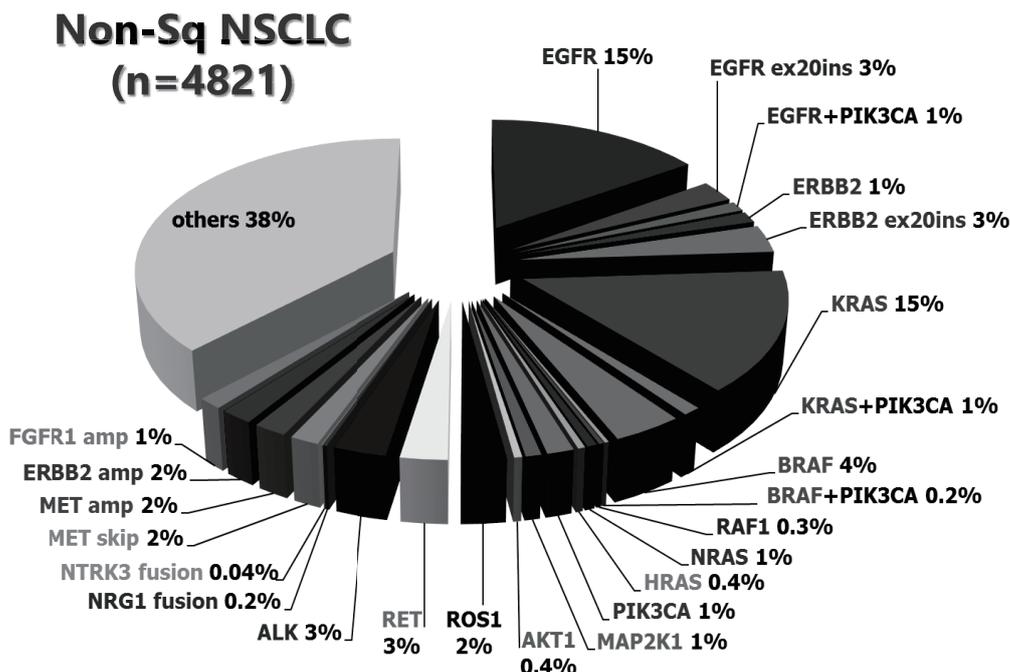


図2 LC-SCRUM-Japanでスクリーニングされたドライバー遺伝子異常
(非扁平上皮非小細胞肺癌 4,821例)

ドライバー遺伝子の多くはいずれも非小細胞肺癌の5%以下と稀少であり、これら稀少頻度の肺癌に対する治療開発や診断薬開発のためには大規模なスクリーニングによって対象患者を同定する必要がある。そこでわれわれは、2013年から全国規模の遺伝子スクリーニング基盤 (LC-SCRUM-Japan) を構築し、肺癌における稀少なドライバー遺伝子のスクリーニングを実施してきた。2019年12月現在、LC-SCRUM-Japanには9,000例を超える肺癌患者が登録され (図2)、さまざまな治療薬や診断薬の開発に貢献してきた。実際に、ROS1融合遺伝子 (非小細胞肺癌の1-2%)、BRAF遺伝子変異 (非小細胞肺癌の1%未満)、NTRK融合遺伝子 (非小細胞肺癌の1%未満) を有する肺癌に対して行われたそれぞれの臨床試験にはLC-SCRUM-Japanでスクリーニングされた多くの患者が登録され、それぞれの治療開発に大きな貢献をしてきた。また、ROS1融合遺伝子の診断薬やNGSを用いたマルチ診断薬の臨床開発においてもLC-SCRUM-Japanで蓄積されたゲノムデータや保存検体が活用され、その臨床応用に大きく貢献してきた。今後も、このスクリーニング基盤をもとに、RET、MET、KRAS、

HER2、NRG1など種々の分子標的薬の治療開発が進み、最適な治療薬、診断薬が早期に承認されることを期待したい。

● 非小細胞肺癌ゲノム医療の今後の展望

ドライバー遺伝子を有する肺癌であっても、治療反応性や臨床病理学的な特徴は均一ではない。これらの不均一性 (tumor heterogeneity) は、ドライバー遺伝子以外に、がんの進展とともに蓄積する遺伝子異常 (co-occurring alterations) によって生じることが示唆されている⁷⁾。EGFR肺癌では、TP53遺伝子変異、MET遺伝子増幅、ERBB2遺伝子増幅等が共存すると、EGFR阻害薬の効果が乏しいことが報告されている⁸⁾⁹⁾。また免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の効果についても、KRAS遺伝子変異陽性肺癌で、共存するKEAP1やSTK11の遺伝子変異が負の効果予測因子となり得るという報告がある⁷⁾。

このように、分子標的治療だけでなく、ICIによる治療においても、がん細胞でおこる遺伝子の変化

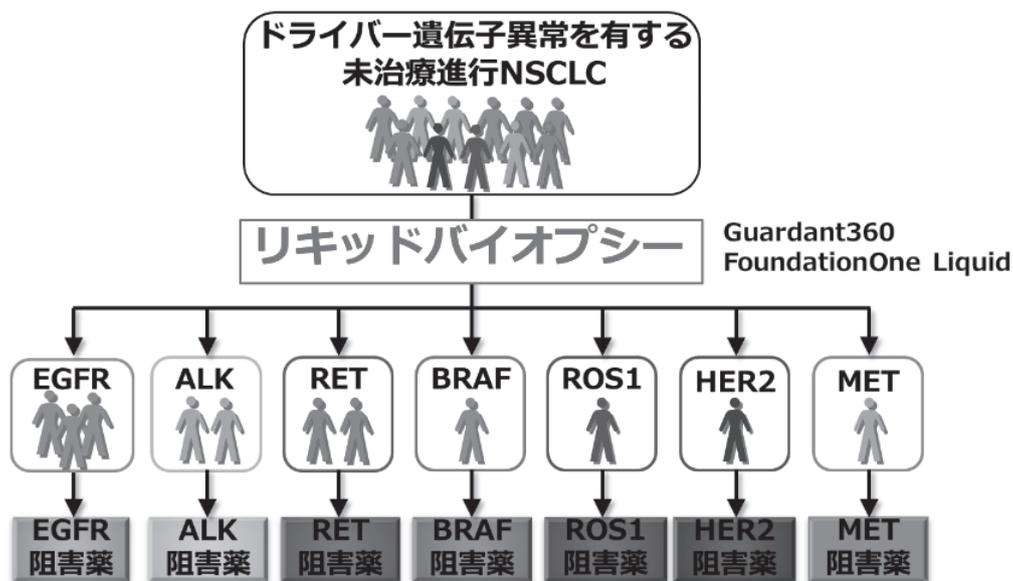
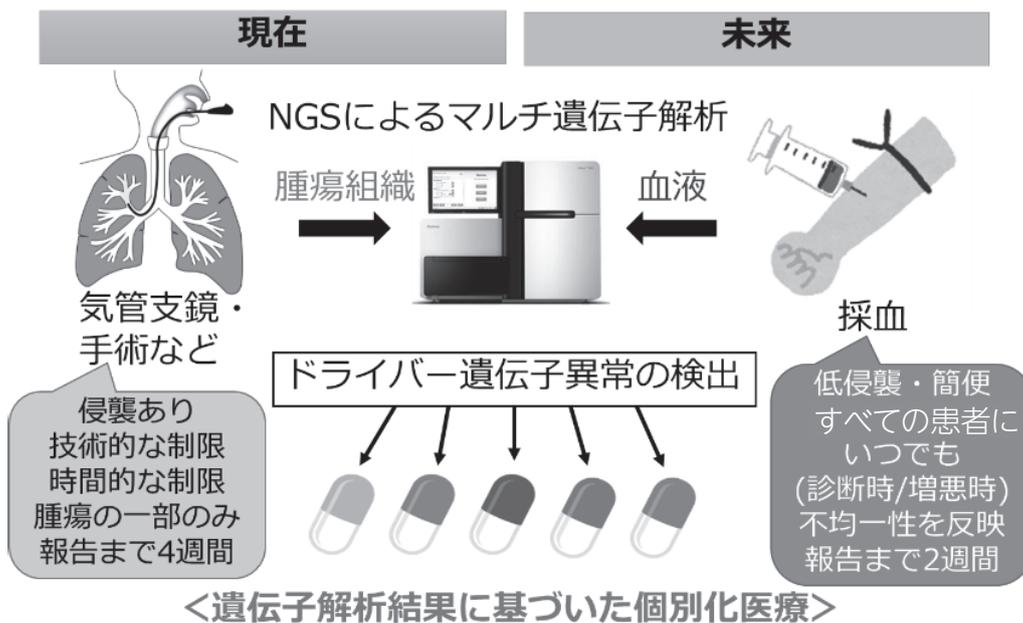


図3 NSCLC治療におけるリキッドバイオプシーの今後予想される位置づけ

がその効果に影響を及ぼすことが示唆されており、今後はNGSを用いた遺伝子解析の必要性が高まっていくと考えられる。そのような中、より低侵襲な遺伝子解析の方法として、腫瘍由来の血漿遊離DNA (cfDNA)を用いたNGS解析が注目されており、われわれも、LC-SCRUM-Japanを活用して、cfDNAを用いたNGS解析の臨床的有用性を検討するアンブレラ型医師主導治験を実施中である (図3)。

また、前述のように初回治療におけるドライバー遺伝子の診断とそれに基づく分子標的治療は標準治療と考えられているが、分子標的薬耐性後の個別化

医療は未だ確立していない。今後は、初回治療前のドライバー遺伝子診断に加えて、分子標的薬耐性後の組織やcfDNAを用いた遺伝子解析によって個々の肺がんにおける耐性機序を解明し、その耐性克服を目指した治療開発が必要である。

● おわりに

本稿で述べたように、非小細胞肺がんのゲノム医療では、初回治療前にドライバー遺伝子診断を行い、それに基づく適切な治療薬選択を行うことが重要で

ある。近い将来、非小細胞肺癌においては、10種類以上のドライバー遺伝子による層別化に基づいた個別化医療が実現すると予想される。また、治療効果の予測や薬剤耐性化の克服のためには、単一の遺伝子のみならず複数の遺伝子の異常や遺伝子情報の経時的変化を把握する必要がある。今後、肺癌の臨床現場においてNGS解析の重要性がますます高まっていくことが予想され、NGS解析に適した検体の採取、管理に臨床医はより一層注意を払う必要がある。加えて、ゲノム医療の実践にあたり、臨床医の遺伝子に関する知識の向上も重要なポイントと考える。

著者の利益相反：本論文中に記載の遺伝子スクリーニング研究（LC-SCRUM-JAPAN）には下記企業から資金提供を受けている。

アステラス製薬株式会社/アストラゼネカ株式会社/ヤンセンファーマ株式会社/小野薬品工業株式会社/日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社/ノバルティスファーマ株式会社/ファイザー株式会社/MSD株式会社/中外製薬株式会社/武田薬品工業株式会社/ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社/日本イーライリリー株式会社/㈱医学生物学研究所/大鵬薬品工業株式会社/第一三共株式会社/エーザイ株式会社/協和発酵キリン株式会社/大日本住友製薬株式会社/Amgen Astellas Biopharma/メルクセローノ株式会社

[文献]

- 1) 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.
- 2) Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011 ; **29** : 2866-74.
- 3) Park SJ, More S, Murtuza A et al. New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017 ; **31** : 113-29.
- 4) Leonetti A, Sharma S, Minari R et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019 ; **121** : 725-37.
- 5) Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. *Cancer Discov* 2017 ; **7** : 137-55.
- 6) Gainor JF, Tseng D, Yoda S et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS 1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017 ; 2017.
- 7) Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019 ; **19** : 495-509.
- 8) Lai GGY, Lim TH, Lim J et al. Clonal MET Amplification as a Determinant of Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; **37** : 876-84.
- 9) Yu HA, Suzawa K, Jordan E et al. Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. *Clin Cancer Res* 2018 ; **24** : 3108-18.