

# がん細胞由来細胞外遊離DNAの最新の知見と肺がんへの臨床応用

## KEY WORDS

- リキッドバイオプシー
- 細胞外遊離DNA
- クリニカルシーケンス
- EGFR

The recent studies and clinical utility of tumor-derived cell-free DNA as liquid biopsy.  
Yoshitaka Seki (助教)

東京慈恵会医科大学 呼吸器内科学講座 関 好孝

## はじめに

肺がんの治療は、epidermal growth factor receptor (EGFR)-チロシナーゼ阻害薬 (TKI) ゲフィチニブなどの分子標的治療薬の台頭によって大きく変化した。承認後、治療効果予測因子としてEGFR遺伝子の活性化変異が発見され<sup>1)</sup>、変異陽性患者に対する画期的な治療効果が報告されて以降、同様のドライバーがん遺伝子異常を起点とした新薬の開発が進んでいる。一方で、ほぼ2年以内に分子標的治療に対する耐性が出現する。耐性獲得後であっても腫瘍から組織を再生検できれば、遺伝子解析により耐性機序を解明し、機序に応じた有効な治療を選択することも可能である。しかし、繰り返して侵襲的な生検をすべての患者に行うことは不可能であり、末梢血などのリキッドバイオプシーを用いた診断が期待されている。そこで新たな手法とし

て、血漿中細胞外遊離DNA (cell-free DNA; cfDNA) を用いた解析も、非侵襲的な遺伝子診断法として臨床応用が進みつつある。本稿では、cfDNAによる遺伝子診断や治療効果予測についての最近の研究を紹介する。

## I. 肺がんの分子標的治療の進歩と課題

ドライバーがん遺伝子異常をもつがん細胞はそのシグナル伝達に依存したがん遺伝子中毒 (oncogene addiction) 状態となる<sup>2)</sup>ため、活性シグナルを阻害する分子標的薬は特異性の高い効果を示す。肺がん領域についてはEGFRは主要なドライバーがん遺伝子であり、EGFRの体細胞変異を有する肺がんに対しては、特定のEGFR-TKI (すなわちゲフィチニブ、エルロチニブ) による治療効果がきわめて高いことが知られている。他にもALK遺伝子融