

Theme ● 遺伝子解析に基づく新しい分子標的治療

遺伝子解析に基づくがん治療 肺がん

Cancer treatments based on genetic analyses : lung cancer

宇田川 響¹ / 松本 慎吾¹ / 後藤 功一²

Hibiki Udagawa Shingo Matsumoto Koichi Goto

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院呼吸器内科¹/科長²

KEY WORDS

◆分子標的治療

molecular target therapy

◆ドライバー遺伝子変異

driver gene mutation

◆遺伝子スクリーニング

genomic screening

◆LC-SCRUM-Japan

LC-SCRUM-Japan

◆個別化医療

precision medicine

SUMMARY

肺がん領域においては、上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん (NSCLC) に対し、*EGFR* 阻害薬が劇的な効果を示したことから、遺伝子解析に基づく治療開発が行われた。その結果、*ALK* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子などの新規の遺伝子異常が同定され、それらを標的とした有効な治療薬が開発されているため、肺がんの治療に

おいて遺伝子解析は必要不可欠となっている。多くのドライバー遺伝子異常は希少であり、治療開発には効率的な遺伝子スクリーニングが求められる。日本では、全国規模での肺がん遺伝子変異スクリーニング (LC-SCRUM-Japan) により、希少な遺伝子異常を有する肺がんが効率的にスクリーニングされており、遺伝子解析に基づく治療開発が積極的に進められている。

For lung cancer, therapies based on genetic analyses have been explored since *EGFR* inhibitors showed considerable efficacy in patients with *EGFR*-mutated lung cancer. Based on this trend, a number of effective medications targeting newly identified mutations, such as *ALK*, *RET*, or *ROS1* fusion proteins, have been developed. Genetic analyses are, therefore, essential in current lung cancer treatment. Efficient genetic screening is required because most of the driver gene abnormalities are uncommon. In Japan, a nationwide lung cancer genomic screening project (LC-SCRUM-Japan) was established to effectively screen rare gene defects, which contributes to the active development of lung cancer therapies based on genetic analyses.

はじめに

がんの発生・進展において直接的に重要な役割を果たすドライバー遺伝子の異常が同定され、それらを標的とした治療薬 (分子標的薬) の有効性が明らかになり、肺がんの治療戦略は大きく変化している。

上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん (non-small-cell lung cancer : NSCLC) 患者に対して、*EGFR* 阻害薬が劇的な治療効果を示したことから、ドライバー遺伝子異常の同定と分子標的薬の開発が盛んに行われている。その結果、*ALK* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子などが次々と発見され、これらに対する分子

標的薬の有効性も報告されている。

本稿では、肺がんにおける遺伝子解析に基づくがん治療の現状と今後について概説するとともに、日本でも取り組んでいる全国規模での肺がん遺伝子変異スクリーニングプロジェクト Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan) について述べる。

非扁平上皮 NSCLC

1. *EGFR* 遺伝子変異

2002年にNSCLCに対する分子標的薬として、*EGFR* 阻害薬であるゲフィチニブが世界に先駆けて日本で承認されたが、当初は *EGFR* 遺伝

子変異が治療効果予測因子であることはわかっておらず、ゲフィチニブが劇的な効果を示す患者がいるにもかかわらず、全く効果を示さない患者が存在することは大きな疑問であった。2004年にゲフィチニブにより腫瘍縮小効果が得られた患者の腫瘍組織の遺伝子解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異が発見され、その疑問は解決された¹⁾。日本を含むアジア各国の国際共同試験で、ゲフィチニブと標準化学療法を比較した第Ⅲ相臨床試験 (IPASS試験) のサブグループ解析の結果から、ゲフィチニブの有効性は *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に限られていることが示唆された²⁾。その後、複数の第Ⅲ相臨床試験において *EGFR* 遺伝子変異陽性