

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 卵巣がん

Cancer treatments based on genetic analyses : ovarian cancer

松本 光史

Koji Matsumoto

兵庫県立がんセンター腫瘍内科科長／外来化学療法室室長

KEY WORDS

- ◆がんゲノムアトラス
The Cancer Genome Atlas
- ◆サブタイピング
subtyping
- ◆LOHスコア
LOH score
- ◆HRDスコア
HRD score
- ◆マイクロサテライト不安定性
microsatellite instability

SUMMARY

遺伝子解析に基づくがん治療は、すでにいくつかの分野で実用化されている。単一の遺伝子を解析する(肺がんの上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子や*ALK*遺伝子が代表例)か多遺伝子を解析するか、定性的な評価(乳がんのsubtypingが代表例)か定量的な評価(乳がんのOncotype DX[®]によるRecurrence Scoreが代表例)か、患者の予後予測か治療の効果予測かなどいくつかの分類が可能である。本稿では、定性的な評価の例として

がんゲノムアトラス(TCGA)によるsubtypingをはじめとしたsubtypingとそれによるベバシズマブ(BEV)の効果予測、定量的な評価の例としてゲノムのヘテロ接合性の喪失(LOH)／相同組み換え修復不全(HRD)スコアによるPARP阻害薬の効果予測、マイクロサテライト不安定性(MSI)による抗PD-1抗体の効果予測、また、次世代シーケンサー(NGS)を用いた新たな標的の探索について現状を概説し、最後に今後の課題について触れる。

Cancer treatments based on genetic analyses are already utilized in multiple therapeutic areas. These analyses can be categorized by several features, such as single gene expression analysis (represented by the *EGFR* gene or *ALK* gene for lung cancer), multiple gene expression analysis, qualitative assessments (represented by subtyping for breast cancer), quantitative assessments (represented by Recurrence Scores based on Oncotype DX[®] for breast cancer), and predictions of prognosis or treatment response. In this review, an overview of the current status along with future challenges regarding the following topics will be provided : subtyping including TCGA, as examples of qualitative assessments, and its use in predicting the effects of bevacizumab (BEV); predicting the effects of PARP inhibitors using LOH/HRD score, as well as predicting the effects of anti-PD-1 antibodies using MSI, as examples of quantitative assessments ; and exploring new target genes with next generation sequencer (NGS).

はじめに

遺伝子解析に基づくがん治療は、すでにいくつかの分野で実用化されている。単一の遺伝子を解析する(肺がんの上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子や*ALK*遺伝子が代表例)か多遺伝子を解析するか、定性的な評価(乳がんのsubtypingが代表例)か定量的な評価(乳がんのOncotype DX[®]によるRecurrence Scoreが代表例)か、患者の予後予測か治療の効果予測かなどいくつかの分類が可能である。

本稿では、定性的な評価の例としてがんゲノムアトラス(TCGA)によるsubtypingをはじめとしたsub-

typingとそれによるベバシズマブ(BEV)の効果予測、定量的な評価の例としてゲノムのヘテロ接合性の喪失(loss of heterozygosity ; LOH)／相同組み換え修復不全(homologous recombination deficiency ; HRD)スコアによる poly[ADP-ribose] polymerase(PARP)阻害薬の効果予測、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability ; MSI)による抗programmed death-1(PD-1)抗体の効果予測、また、次世代シーケンサー(next generation sequencer ; NGS)を用いた新たな標的の探索について現状を概説し、最後に今後の課題について触れる。

卵巣がんの遺伝子解析： TCGAによるsubtyping

TCGA projectの卵巣がんに関する結果は、2011年に『Nature』誌において公表された¹⁾。卵巣がんのうち最も頻度の多い(欧米では70%程度、明細胞がんが多い日本でも40%と頻度は下がるが最頻)高悪性度漿液性(high-grade serous ; HGS)腺がんは、“Immunoreactive”, “Differentiated”, “Proliferative”, “Mesenchymal”の4つのサブタイプに分けられるとされた。この分類は先行してTothillらが提唱した分類²⁾を参考にしており、またその後この分類での“Proliferative”と“Mesenchymal”は予後不良であることも報告されている³⁾。