

ドライバー遺伝子異常とがん個別化医療

国立がん研究センター

早期・探索臨床研究センター長 大津 敦

●がん遺伝子の解析により分子標的治療薬が開発された●

本日は、「ドライバー遺伝子異常とがん個別化医療」というタイトルでお話をさせていただきます。2001年にヒトゲノムの解析が終了し、それ以降、急速にゲノムの解析技術が進歩しています。すでに国際がんゲノムコンソーシアムなどによって、急速な勢いで各臓器のがん遺伝子の異常というものの解析が進んでおります。そういったなかで、このようながんの次世代シーケンサーによるゲノムの解析がコストのほうもだいぶ下がってきまして、近いうちにパーソナルゲノム、それぞれの個人の遺伝子解析が可能となるような時代がまさに来ようとしております。

現時点において、主な臓器のがんでの遺伝子解析が進み、そのなかで治療の標的、最近では分子標的治療薬というものが、がんの治療薬として大部分を占めるようになってきておりますが、その分子標的治療薬の標的となるような候補の遺伝子というものが多数見つかってきております。ドライバー遺伝子、いわゆるドライバー遺伝子というものに関しては、その遺伝子の異常によって発がんや、がんの増殖を引き起こされる遺伝子の異常であり、それに対する言葉としてはパッセンジャー、いわゆる運転手であるドライバーに対して乗客ですね、パッセンジャーの遺伝子異常といわれていますけれども、特にそういった発がんとか増殖には直接的にはあまり関係ないけれども、引き起こされている異常というものが多数見つかっております。がんの新しい薬のターゲットとして、最も分子標的治療薬として成功しているのが、ドライバー遺伝子異常と、それに対する特異的な阻害剤であります。代表的なものは、慢性骨髄性白血病やジスト、消化管間質腫瘍に対するイマチニブ、これが最も代表的なものですが、その後、肺がん、EGFRのミューテーション、遺伝子変異に対してのゲフィチニブ、エルロチニブ、それからメラノーマのBRAF遺伝子異常に対するベムラフェニブ、最近では肺がんでのEML4-ALKの融合遺伝子に対するクリゾチニブなどが、その代表的な成功例として挙げられています。

このような典型的なドライバー遺伝子異常とその特異的な阻害剤の組み合わせにおいては、多くの場合、非常に高い、60%、70%を超えるような奏効率が単剤で得られており、

いわゆるがんの遺伝子異常とその阻害剤の極めて高い成功例として挙げられております。たとえば、肺がんで、肺の腺がんにおけるEML4とALKの融合遺伝子の異常というものは間野先生のグループが2007年に報告され、それに対する阻害剤ですね、当初はC-Metの阻害剤として開発されていたクリゾチニブが、このALK陽性例に対して阻害効果が高いということで、この臨床試験が行われまして、60%を超える高い奏効率が得られておりました。

一方、こういったドライバー遺伝子異常の変異に対しての阻害剤は、必ずしも長期間、その効果が持続するわけではありません。このような薬を長期に投与していくと耐性が起こるものが大半でありまして、そのメカニズムの解明というのも同時に進んでおります。たとえば、ゲフィチニブとかエルロチニブ、EGFR遺伝子異常に対するこれらの薬剤の耐性のメカニズムとしてT790Mという遺伝子変異が起こることが知られてくるようになり、それに対する次の治療薬の開発というものも進んでおります。

●臨床現場でゲノム解析を行い、最適な治療を選択する●

このような遺伝子解析技術の進歩によって、多くのドライバー遺伝子異常というものが発見されてきております。いま最もこの分野において進歩しているのは、肺の腺がんであると思いますが、EGFRが最も大きいですが、それ以外にもALKであるとかRET、ROSI、BRAF等のドライバー遺伝子の異常が見つかっておりまして、それらに個々に開発する試験というものが進行しております。ただ、こういったドライバー遺伝子異常というものは決して高頻度で起こるものではなくて、EGFRを除けばそれ以外のドライバー遺伝子異常というものは肺の腺がんの数パーセント以下という非常に希少な頻度でありまして、これらの薬剤を開発するうえではこういった希少なドライバー遺伝子異常というものを包括的にスクリーニングするような技術が必要になります。そうすると肺がんの1%ということであると、いろいろな臨床試験をやるうえにおいて、多数の症例のスクリーニングというものがようになってきておりまして、いま我々のところを中心に全国的なスクリーニングのネットワークというものを構築し、それぞれのドライバー遺伝子異常に合った薬剤の開発試験というものを効率的に進めております。

一方で、大腸がんにおける抗EGFR抗体の耐性機序としてKRASのミューテーション、遺伝子変異がすでに報告されておりますが、最近の全エクソンの解析等々の技術が普及することによってKRASのみならず、他のNRASとかHRAS、下流のBRAFといった遺伝子異常がある症例でも効果が得られないということがわかってきております。そのへんの薬剤の正確な遺伝子異常のキットの開発というものも進んでおります。また、こうしたドライバー遺伝子の異常というものは1つのがんにとりまわらず、複数のがんで見られるケースも多々あります。たとえばBRAFのミューテーションというものは、メラノーマで有名で、それに対する阻害剤であるベムラフェニブは非常に高い、80%を超えるような奏効率が得られております。しかし、一方で、大腸がんにも同様のBRAF遺伝子変異がありますが、単剤ではわずか5%程度しか奏効がなく、その原因としては大腸がんのほうではBRAFの側副経路、CRAF等を介した側副経路の活性であるとか、あるいは上流のEGFRの活性が同時に

起っているということがわかっておりまして、それらを複数の分子標的治療薬で併用する開発試験が進んでおり、非常に高い奏効率も得られるようになってきております。

こうしたゲノムの異常に対して、それを実臨床の場でがんの組織を採ってゲノム解析を行い、それに合った薬剤を投与しようという動きが米国を中心に進んでおります。このような方法というのは、クリニカルシーケンシングといいまして、臨床の場で最適化した治療選択をするというような試みが行われており、米国の先進施設等では、そのような治療標的となるような遺伝子異常が見つかって、それに合うような薬剤を投与した場合と、そうではなかった人と比べると、非常に大きな良好な大きな差があるという報告もあります。このようなクリニカルシーケンスのシステムに対しては日本でもいくつかの施設で進行しております。ただこのような場合の問題点としては、まだ十分にそれぞれの発見されたゲノムの解析やドライバー遺伝子あるいは治療標的となるような druggable といいますが、druggable な遺伝子異常に対しての有効薬剤というものはまだ限られておりますので、このような方法のやり方がどこまで進むかということはまだいくつかの壁を越えていかないと現場の医療まではもう少し時間がかかるかなと思っております。

●個別化治療——今後の課題●

以上をまとめますと、このようなゲノムの解析による個別化治療としまして、かなり先進的な施設を中心に進歩しておりますけれど、このような治療法の現時点での問題点としては、まだドライバー遺伝子異常といわれるもの自体の頻度が全体でいうとまだそれほど多くないのではないかと、それから固形がんの多くは複数の遺伝子異常があってなかなか単独の1つのドライバー遺伝子だけではないということもわかっております。それから組織のヘテロジェナリティーの問題がありまして、同じがんの組織内でも遺伝子の異常のパターンが違うということは多々見られておりまして、このへんをどう克服するかということも大きな問題であります。

また、このようなクリニカルシーケンシングを行っていくうえではゲノム解析の診断の質の保証が大きなポイントになりますが、このへんがまだ、特に日本の施設においては病理組織の固定法などの標準化の問題があり、質の保証という基準をつくっていくには、もう少し時間がかかると思われます。最大の問題はこのようなゲノム解析にかかる費用の問題であり、いまある程度既知の治療標的となるようなゲノムの遺伝子変異であるとか、あるいは遺伝子増幅、融合遺伝子等を検出するパネルの開発がすごい勢いで進んでおりますが、このへんのパネルのコストというのはまだ数十万円のレベルであり、これがどこまでコストが下がってくるかということも大きな問題と思われます。

いずれにしても、それぞれのがんの個性に合った治療法の選択ということは、患者さん本人にとっても非常に選択的で、かつ非常に効果が得られ、そして副作用も少なくてすむということでメリットがございますので、がんに限った話ではないかと思いますが、今後はさらにゲノム解析の技術の進歩とともにこのような個別化の治療選択ということが進んでいくのではないかと考えております。