

【研究紹介】

非小細胞肺癌のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬を用いた
個別化医療に向けた研究

Personalized therapy of non-small cell lung cancer with EGFR tyrosine kinase inhibitors

金沢大学がん研究所分子標的がん医療研究開発センター腫瘍内科研究分野
金沢大学医学部附属病院がん高度先進治療センター

矢野 聖二

はじめに

EGFRは非小細胞肺癌を含む多くの固形癌に過剰発現されており、細胞外ドメインにEGFやTGF- α などのリガンドが結合すると活性化され2量体を形成し、MAPK, Akt, STATなどの経路を介したシグナル伝達の結果、癌細胞の増殖、血管新生、転移形成などを促進することから、がん治療の標的と考えられている。EGFR阻害薬としては、EGFRの細胞外ドメインに結合しシグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体や細胞内ドメインのチロシンキナーゼのリン酸化を阻害する低分子化合物があるが、わが国ではEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ(商品名イレッサ)とエルロチニブ(商品名タルセバ)が承認されている。

1. 効果予測の必要性

ゲフィチニブおよびエルロチニブは、手術不能または再発非小細胞肺癌を適応症として認可されている。有効性と関連の高い臨床的因子として、女性、腺癌、非喫煙歴、良好なPS(performance status)、東洋人が知られており¹⁾、奏効率は20%、病勢コントロール率50%と優れた抗腫瘍効果を有する。一方、頻度の多い有害事象には皮膚障害、消化器障害、肝障害などが、重篤なものとしては急性肺障害・間質性肺炎がある。急性肺障害・間質性肺炎の発現率は5.8%、死亡例の割合は2.3%とされて

おり、一般の抗がん剤と比較し死亡率が高いことが特徴である²⁾。また、1錠の薬価が約7000円(1ヶ月で約21万円)と高価であり、症例数の多い非小細胞肺癌に無作為に使用されると医療経済的にも問題となる可能性がある。

以上のように、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は化学療法抵抗性の進行非小細胞肺癌に対し抗腫瘍効果を有する薬剤であるが、数%の症例に致死的な有害事象が発生すること、さらに医療経済上からも、効果予測法の開発が待ち望まれている。

2. EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の感受性因子および耐性因子と個別化医療に向けた研究

1) 感受性因子：EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の感受性因子としてはEGFRチロシンキナーゼドメインの遺伝子変異(活性型変異)、EGFR遺伝子増幅、Aktのリン酸化、ERBB3などが報告されている。この中で最も信頼性の高い因子はEGFRチロシンキナーゼドメインの遺伝子変異³⁾と考えられており、わが国では保険で測定できるようになった。EGFRの遺伝子変異は、臨床的に奏効性の高い非喫煙者、腺癌、女性、日本人あるいは東洋人に高頻度にみられる。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に感受性の腫瘍の74%にEGFR遺伝子変異が検出される一方、変異があっても16%の腫瘍は非感受性であり、変異のない症例でも17%に奏効がみられる⁴⁾ことから、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の投与の適応をEGFR遺伝子変異のみによって決めるか

Symbol	遺伝子名	ゲフィチニブの治療効果	permutational p value
MATK	Megakaryocyte-associated tyrosine kinase	PD	8.1E-12
AREG	amphiregulin	PD	9.3E-12
CORO1C	coronin, actin binding protein, 1C	PD	2.3E-10
AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	PD	4.2E-10
DUSP3	dual specificity phosphatase 3	PD	9.4E-10
DJ473B4	hypothetical protein DJ473B4	PD	1.7E-09
TSSC3	tumor suppressing subtransferable candidate 3	PD	1.8E-09
RBM7	RNA binding motif protein 7	PD	1.8E-08
	EST	PD	7.7E-08
OSMR	oncostatin M receptor	PD	1.1E-07
GCLC	glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit	PD	1.2E-07
COL4A3BP	collagen, type IV, alpha 3 binding protein	PD	2.0E-07

表1. ゲフィチニブ感受性群・耐性群で発現の異なる12遺伝子 (ゲフィチニブ耐性関連遺伝子)

否かについては未だ議論のあるところである。

2) 耐性因子：ゲフィチニブやエルロチニブが著効した場合、治療を継続することで病勢をコントロールできるがその後約75%の症例が1年半以内に再燃する。このように獲得耐性となった症例の約半数にEGFR遺伝子のExon 20にT790Mのsecond mutationが検出される⁹⁾。T790Mのsecond mutationはEGFRのチロシンキナーゼドメインの立体構造に変化をきたし、ゲフィチニブやエルロチニブが結合できなくなるため耐性になると考えられている。また、最近MET (Hepatocyte growth factorの受容体) 遺伝子が増幅することにより、通常EGFRに結合するERBB3にMETが結合し下流のPI3K/Aktを活性化しゲフィチニブに耐性となることが報告された⁹⁾。MET増幅は獲得耐性症例の約20%に検出されている。従って残り30%の症例の獲得耐性の機序は未だ不明であり、現在この領域の最も注目された研究テーマとなっている。

一方、初回治療において約50%の症例はゲフィチニブやエルロチニブに自然耐性を示す。この機序も完全には理解されていない。我々は、文部科学省のミレニアムプロジェクト(代表：財団法人癌研究会 鶴尾隆先生)として、ゲフィチニブ治療前に進行期非小細胞肺癌患者から腫瘍組織を採取し(徳島大学分子制御内科、近畿大学腫瘍内科、癌研有明病院呼吸器科の3施設共同)、ゲフィチニブの治療効果と関連のある遺伝子群をcDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析(東京大学医科学研究所 中村祐輔教授)により同定した。さらに、ゲフィチニブ感受性と関連のある上位12遺伝子(表1)の解析により感受性群、耐性群を判定しうることを報告した⁷⁾。この12遺伝子はいずれも耐性群に高発現しておりゲフィチニブ抵抗性関連遺伝子であると考えられる。また、エルロチニブはSD(安定)を維持することで生存期間を延長しうることを示されている

が、長期病勢がコントロールされるlong SD症例にはEGFR遺伝子変異は検出されておらず、EGFR変異によるlong SD症例の予測は不可能である。興味深いことに、上記の12遺伝子の発現解析では長期SD症例はPR症例に近似した発現パターンを呈することから長期SD症例の予測も可能であると思われる(図1)。すなわち12遺伝子の発現解析はゲフィチニブ治療によるベネフィットが期待されるすべての症例(PR+long SD)の予測できる可能性がある。現在さらに症例数を増やし予測システムの妥当性を検討や、臨床応用に向け簡易測定法の確立に向けた解析を行っている。一方で、これら12遺伝子のゲフィチニブ耐性誘導機構についても解析を進めている。

その他の耐性因子としては、変異EGFRの活性型変異と排他的な関係にあるK-Rasがあるが、耐性誘導の分子機構は未だ明らかではない。一方で、治療前にEGFRのリガンドであるTGF- α やamphiregulinの血清中濃度を測定することでゲフィチニブの感受性予測をおこなうシステムも報告され、低侵襲で、簡便で安価な検査法として注目される。

3. 個別化医療の展開に向けた課題

このような感受性または耐性因子の評価は、多くの場合腫瘍組織を用いるため、組織の採取時期、採取場所、採取量、保存状態などにより判定結果が大きく左右される可能性があり注意が必要である。免疫染色を用いた判定法はその定量性が課題である。また、同じ因子の測定にもさまざまな方法が用いられており(たとえばEGFR遺伝子変異にはDNAのシーケンス、mRNAをリバーストランスクリプトしたcDNAのシーケンス、特定の塩基配列を認識するプライマーを用いたPCRやreal time RT-PCRなど) 解釈に注意が必要である。我々は、個別化医療開発研究を実施するに当たり必須である組織バンクの構築のため、現在呼吸器外科と共同で文書にて同意の得られた肺癌症例の手術標本を凍結保存している。

おわりに

肺癌の分子標的治療研究の主流は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の感受性因子の解析から耐性因子の解析にシフトしてきているが、耐性因子およびその耐性誘導機構が明らかになれば耐性克服薬の開発にもつながり、分子標的薬による肺癌の治療成績の向上に結びつくものと期待される。

文 献

- 1) Fukuoka M, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 2237-2246.
- 2) イレッサR錠250プロスペクティブ調査(特別調査)に関する結果と考察, アストラゼネカ2004.
- 3) Lynch TJ, et al. N Engl J Med 2004; 350: 2129-2139.
- 4) 光富徹哉, 高坂貴行, 遠藤秀紀 et al. Clinical Frontier, 2005; 7: 89-96.
- 5) Kobayashi S et al. N Engl J Med. 2005;352:786-792.
- 6) Engelman JA et al. Science. 2007; 316: 1039-1043.
- 7) Kakiuchi S, et al. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). Hum Mol Genet. 2004; 13: 3029-3043.

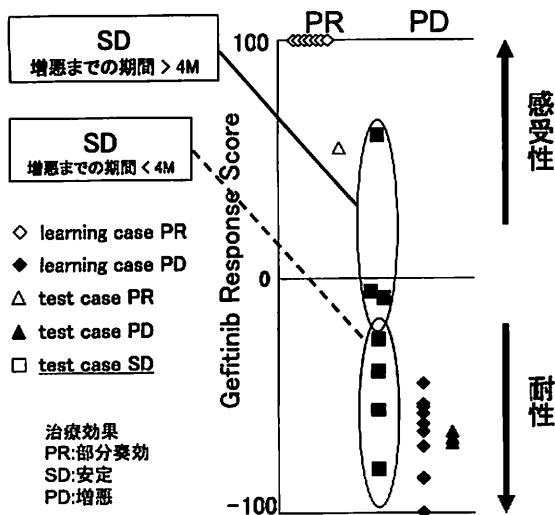


図1. ゲフィチニブ耐性関連遺伝子の発現解析によるゲフィチニブ感受性予測