

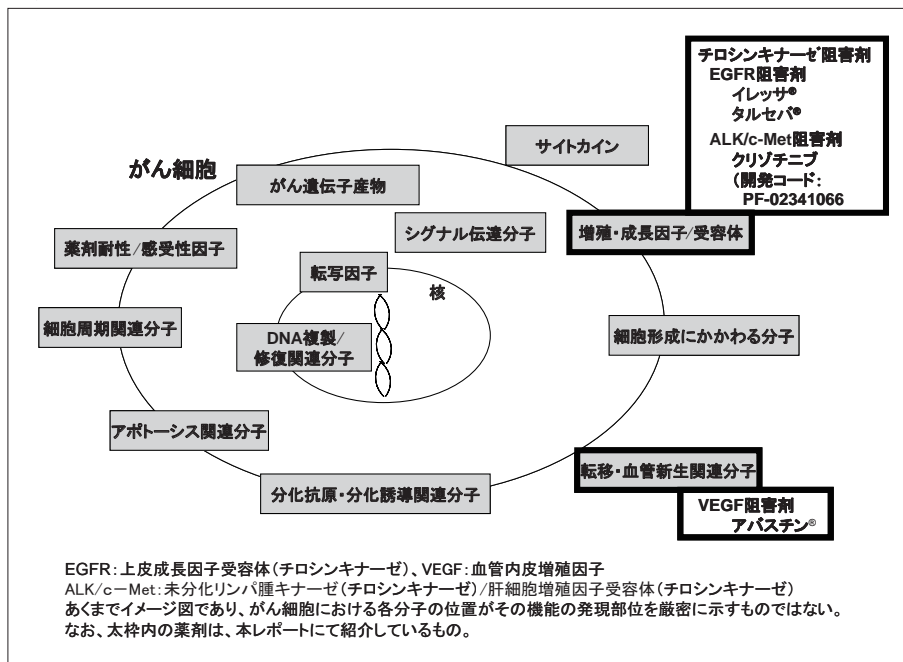
肺がんに対する分子標的治療の動向

肺がんのような難治がんの克服に有効な手段として、分子標的治療が注目されている。肺がんは、我が国および欧米先進国におけるがん患者の死亡原因の中で最も多く、がん死全体の約 20% を占め、5 年相対生存率は約 30% と低い。分子標的治療は、疾病の発症や進行にかかわる体内の特定分子の働きを抑えることで症状を改善させ、治癒を目指すもので、薬剤を使用する点で化学療法に属する。

我が国では、肺がんの分子標的治療薬として 3 薬剤が販売承認されており、いずれも手術で切除不能な進行性・再発の非小細胞肺がんに使用する。肺がんに対する新たな分子標的治療薬の開発も進んでおり、東京大学/自治医科大学の間野博行らによって発見された *EML4-ALK* 融合遺伝子に基づく薬剤開発は顕著な例である。さらに、間野らにより、*EML4-ALK* 融合遺伝子を検出することにより肺がんを早期に見つける分子診断法も開発され、全国診断ネットワークの構築が進められている。

肺がんに対する分子標的治療では、従来の細胞傷害性の抗がん剤では見られない、新たな副作用のリスクや治療薬へのがん細胞の耐性が指摘されている。したがって、今後の進展には、副作用・耐性に関するメカニズム解析やそれらのリスク分析と回避技術の開発が緊急課題であり、それと同時に、肺がんに対する新たな治療標的分子の探索やその分子情報に基づく薬剤や分子診断法の開発も進めなければならない。肺がんの診療アルゴリズムの見直しなど、医療体制上の課題解決も必要である。特に、*EML4-ALK* 融合遺伝子の分子診断を保険収載などで医療現場に浸透させるべきである。

図表 がんの治療標的分子と分子標的治療薬の例



鶴尾隆氏の文献(現代医療 32 巻 10 号、20～25 頁、2000 年)を基に
科学技術動向研究センターにて作成

肺がんに対する分子標的治療の動向

重茂 浩美
ライフサイエンスユニット

1 はじめに

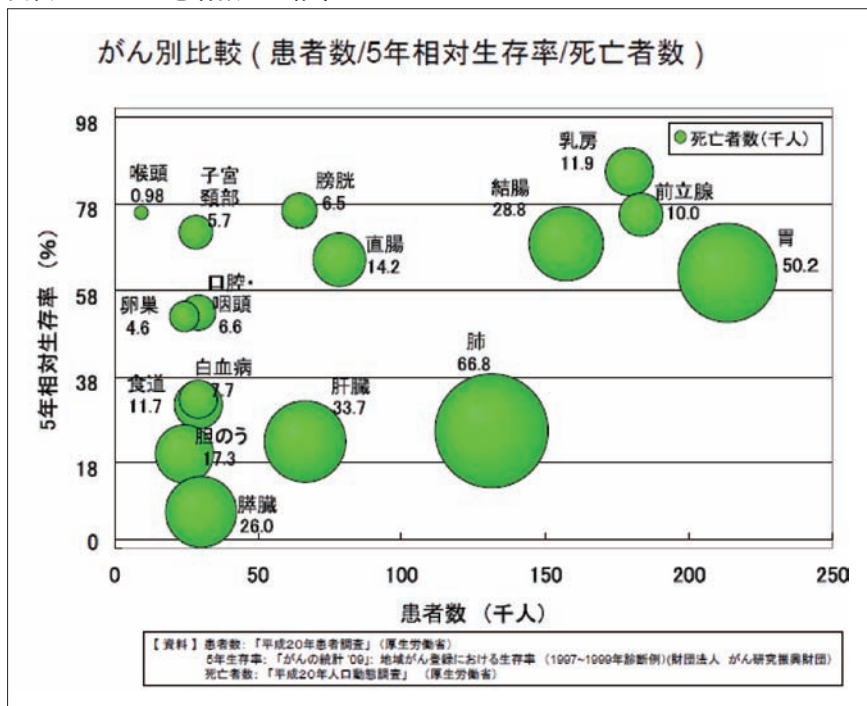
肺がんは、我が国および欧米先進国におけるがん患者の死亡の中で最も多く、がん死全体の約20%を占め、5年相対生存率^{※1)}は約30%と低い難治がんとしてされている(図表1)¹⁾。その要因として、肺がんは早期発見が困難なことで治療率を劇的に向上させる治療法が確立していないことが挙げられる。肺がんを早期に発見し、外科治療を施すことは治療への王道である。しかし肺がんは発見された時点で手術不能な進行がんとなっていることが多く、これまでその治療は延命と症状緩和の域を出なかったと言える。

近年の分子生物学の進展にともない、ヒトの種々の疾病メカニズムに関して細胞・分子レベルでの解明が進み、発病や疾病の進行にかかわる分子の同定が数々報告されている。がんについても、その発症・進行などに関連する種々の生体内の分子やメカニズムに関する知見が蓄積され、それらの情報はがんの治療法の研究開発に有効

に生かされてきている。特に、上記のがんにかかわる生体内分子を狙い撃ちして機能を抑えることによりがんを治療する、いわゆる分子標的治療に関するごく最近の研

究開発成果は目覚ましいと言える。分子標的治療は、従来の抗がん剤で叶わなかった進行がんや肺がんのような難治がんの克服に向けた有効な手段として、また患者個人

図表1 がんの患者数と生存率



内閣府、第2回ライフ・イノベーションタスクフォースデータ集¹⁾

用語説明

※1 5年相対生存率:あるがんと診断された人のうち5年後に生存している人の割合が、日本人全体で5年後に生存している人の割合に比べてどのくらい低いかという指標で表す。この場合の日本人全体とは、性別・生まれた年・年齢の分布を同じくする日本人集団を指す。

に最適な治療を施す個別化医療^{※2}を実現する手段として期待が高まっている。

本稿では肺がんに関心を当て、その治療に向けた分子標的治療の動向を紹介する。まず、我が国あ

るいは国際的な保健医療における肺がん治療の重要性を、疫学的観点から述べる。また、がん治療における分子標的治療の位置づけと肺がんの分子標的治療全般を紹介した上で、近年の顕著な成果とし

て、東京大学/自治医科大学の間野博行らによる肺がんの治療標的遺伝子 *EML4-ALK* の発見と臨床応用について例示的に紹介する。

2 肺がん治療の重要性—疫学的観点から—

世界保健機構 (WHO) の試算によると、2007 年には世界の全死亡者数の約 13% にあたる 790 万人ががんで亡くなっている。このように、がんは世界の主たる死因と言える。特に、全てのがんの中で肺がんによる死亡は顕著である。米国がん協会 (ACS) の 'Global Cancer Facts & Figures 2007' では、2007 年に世界中で、男性約 975,000 人、女性約 376,000 人が肺がんで亡くなったと試算し、それぞれがん全体の死亡

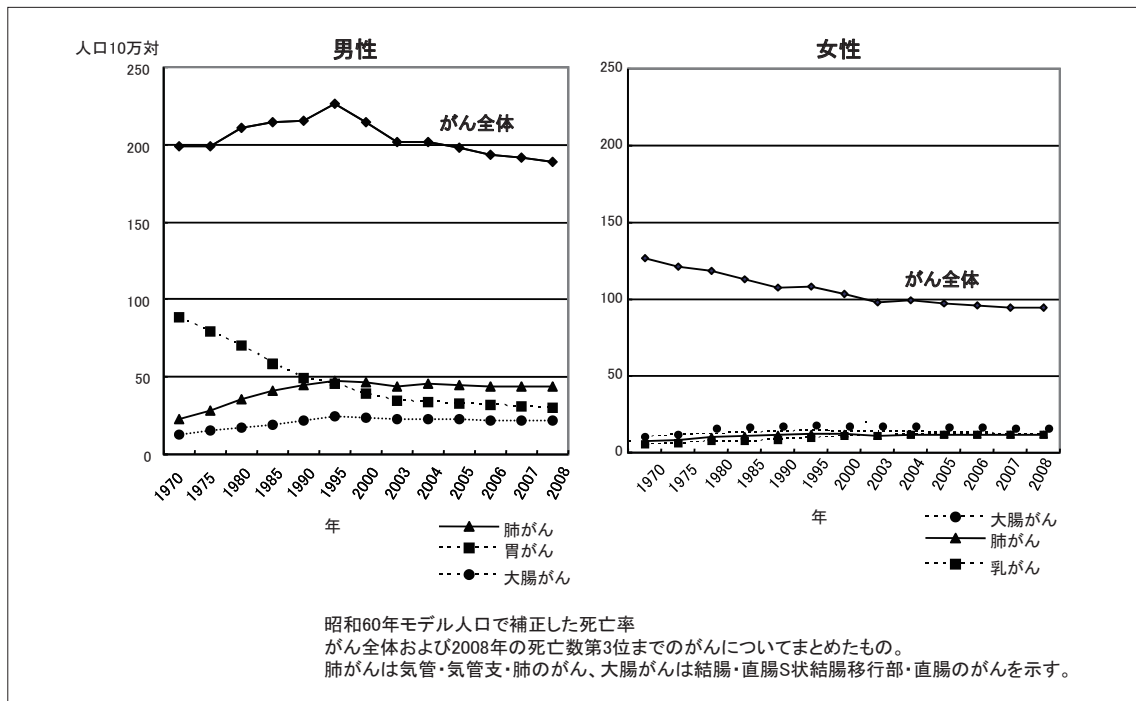
数の第 1 位と第 2 位であったと報告している。

地域別では、上記の米国がん協会の報告書によると、中央アメリカ・北米・南米・欧州諸国・オーストラリアなどにおいて、がん全体の死亡数のうち肺がんによる死亡数が第 1 位である。またアジアでも南・中央アジアを除く地域では、肺がんによる死亡数が、がん全体の死亡数のうちで第 1 位である。米国を例に具体的な死亡数を

挙げると、米国疾病管理予防センター (U.S. CDC) は、2006 年に男性 89,243 人、女性 69,356 人が肺がんで亡くなったと報告している。

我が国においても、肺がんによる死亡は顕著である。1981 年にがんによる死亡数が脳血管疾患や心疾患による死亡数を抜いて第 1 位になった以降、がんによる死亡数は増加の一途をたどっている。そのうち肺がんによる死亡数は、1998 年以降、胃がんによる死亡数

図表 2 我が国におけるがん年齢調整死亡率の推移



参考文献²⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

用語説明

※2 個別化医療：具体的には遺伝子検査などから個人の体質や疾患との関係を調べ、個人にとって最も効果があり、かつ副作用が現れる可能性が最小となるように治療薬の種類・投与量・投与方法を決定し、治療計画を立てること。分子標的治療は、患者個人の遺伝子異常やその異常による遺伝子産物の過剰発現などに関する情報に基づいて施されることから、個別化医療につながる(3-2で後述)。

を抜いて第1位が続いている。2008年を例に挙げると、男女合わせて342,963人ががんで亡くなっており、そのうち肺がんによる死亡数は66,849人と全がん死の19.5%である²⁾。

年齢構成の変化の影響を取り除

いた死亡率推移をみると(年齢調整死亡率^{※3)}、我が国においてはがん全体の死亡率は減少傾向にある。しかし、肺がんの死亡率は横ばいである(図表2)。また、肺がんの死亡率は男女差があり、男性の方が女性より3~4倍も多い。

上記をまとめると、肺がんによる死亡は世界的に顕著であり、肺がんの有効な治療法を開発して治療に導くことは、我が国および世界の保健医療に大きく貢献すると言える。

3 分子標的治療の特徴とがん治療における位置づけ

3-1

分子標的治療の特徴

分子標的治療は、疾病の発症や進行にかかわる体内の特定の分子の働きを抑えることで症状を改善させ、さらには治療を目指すという治療である。特定の分子の働きを特異的に抑制・阻害するように設計あるいは選択され開発された医薬品、すなわち分子標的治療薬を用いる。つまり、分子標的治療薬は「この分子の機能を抑えれば疾病は治るはず」という仮定のもとに、特定の分子を標的に開発された薬剤である。治療薬の標的となる分子は単一分子である場合と、分子構造が類似した複数の分子の場合があり、後者に対して開発された薬剤はマルチターゲット阻害薬と呼ばれている。

分子標的治療薬には、細胞内の分子を標的とする低分子医薬や、細胞表面に発現しているタンパク質や糖鎖などを標的とする抗体医薬などが含まれる。それら薬剤の対象疾患領域は広く、2009年時点で販売中あるいは臨床試験第Ⅲ相以降の抗体医薬を例に挙げると、関節リウマチなどの自己免疫性疾患・がんと関連疾患・心血管系疾

患・感染症・神経疾患・喘息や骨粗鬆症など多岐にわたっている³⁾。

3-2

がん治療における位置づけ

がんの治療は、局所療法としての外科療法・放射線療法、および全身療法としての薬剤を使用する化学療法が3大療法として実施されており、実際の医療現場では、それら複数の療法を併用する集学的治療(multi-modality therapy)が主体となっている。また、これらの3大療法に加えて、近年は免疫療法や遺伝子治療などが開発され、臨床応用も進んでいる。各療法は、がんの臓器別を示すがん種と進行度を示す病期、病理組織学的ながん細胞の分類である組織型とともに、患者の既往症や治療時の全身状態などを基にして選択されている。がん治療の詳細については庄司らによる科学技術動向レポートを参照されたい⁴⁾。

従来から用いられてきた多くの抗がん剤は細胞傷害性薬剤であり、これら薬剤を用いる治療は化学療法に該当する。分子標的治療も薬剤を使用する点で化学療法に属する。

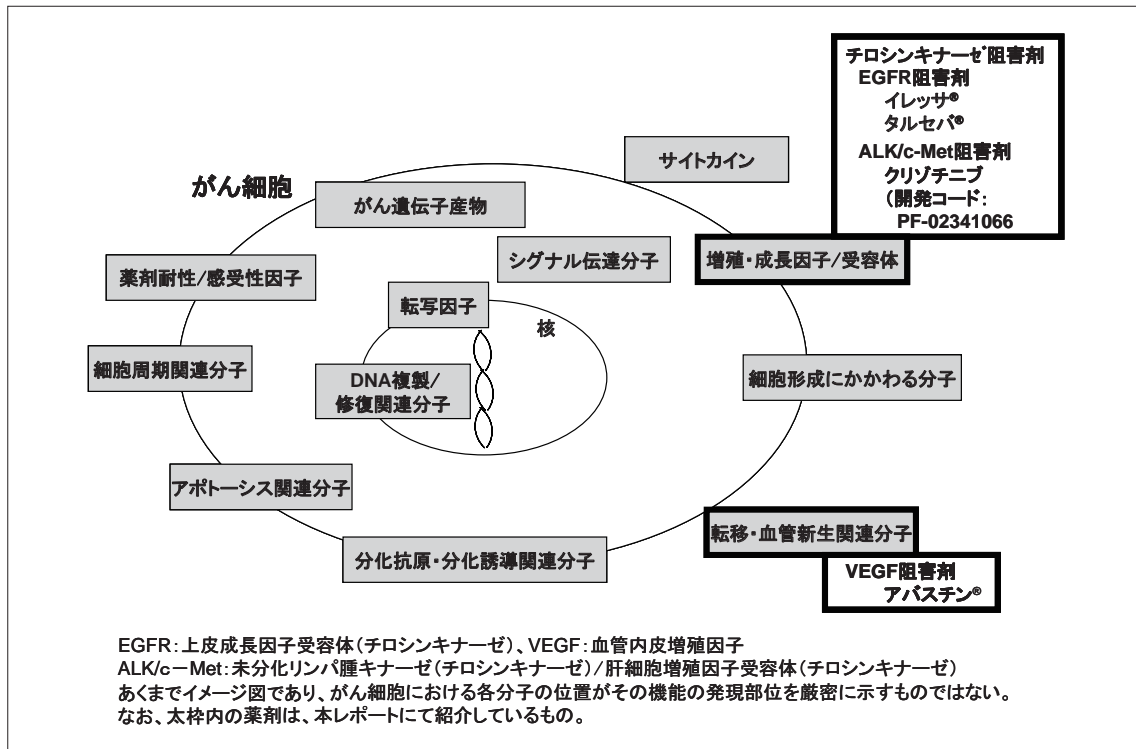
がんの分子標的治療は、がんの発症・進行・転移にかかわる生体内分子の機能を抑制・阻害する分子標的治療薬を用いる。がんの治療標的として考えられている生体内分子を図表3に示す⁵⁾。がんの治療標的分子は多種多様であり、言い換えれば、がんの発症や悪性化は複雑な分子機構により誘導されており、その分子機構は「がんの個性」を規定する。したがって、この治療では、予め「がんの個性」を診断して、特定の分子を標的とする治療薬が有効であるかどうかを確かめる必要がある。がんにかかわる生体内分子の異常やその分子をコードする遺伝子の異常がある患者を臨床検査で見つけ出し、該当する患者に対してのみ、この治療を施すことが有効である。このことから、分子標的治療は個別化医療につながると考えられている。

がん治療における分子標的治療の位置づけは、分子標的治療薬と従来からの抗がん剤、いわゆる細胞傷害性薬剤との副作用を比較することでも明確になる。一般の細胞傷害性薬剤は細胞周期を頻繁に繰り返す細胞に対してDNA合成や細胞分裂を妨げることにより、がん細胞を殺す。がん細胞と同様に正常細胞にも攻撃を加えるため、脱毛・悪心・嘔吐・消化管傷害・

■用語説明■

※3 年齢調整死亡率：人口の年齢構成による影響を排除するために、標準集団を用いて算出した死亡率を指す。我が国では、「昭和60年モデル人口」が標準集団として多用されている。

図表3 がんの治療標的分子と分子標的治療薬の例



参考文献⁵⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

血液毒性等の広範な副作用により、しばしば治療の継続が難航する。しかし、分子標的治療薬は特定の分子の働きだけを抑制・阻害するため、上記のような細胞傷害性薬

剤で頻発する副作用を少なくできると考えられている。ただし、各種分子標的治療薬の実用化が進むにしたがって、細胞傷害性薬剤にはみられない新たな副作用のリス

クも指摘されるようになった。肺癌の分子標的治療薬ゲフィチニブ(イレッサ®)の投与により、重篤な肺障害が生じた症例などが報告されている(4-3に後述)。

4 肺癌に対する分子標的治療の動向

この章では、肺癌に特化した分子標的治療について記述する。

4-1

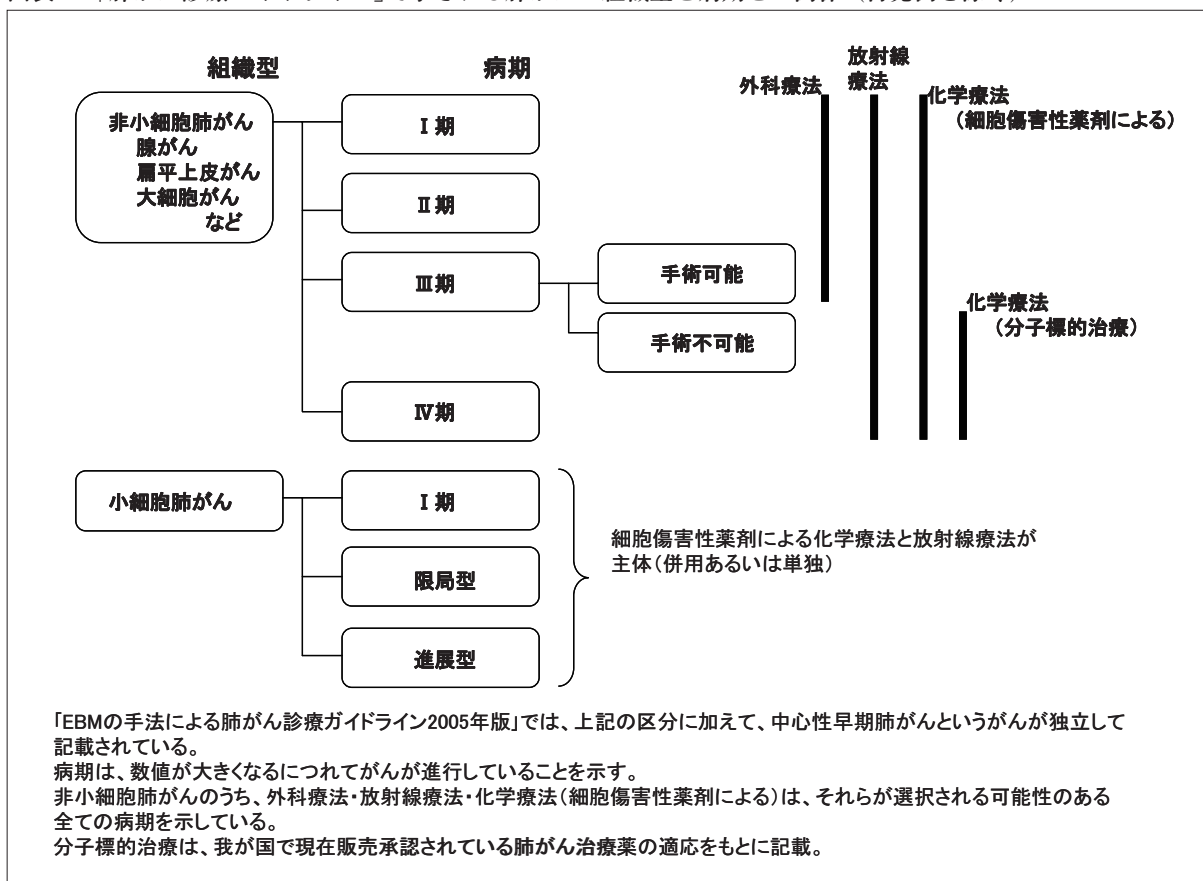
肺癌全般の治療戦略

肺癌の治療においても、病理組織学的ながん細胞の分類を示す組織型やがんの進行度を示す病期などに基づいて、基本的な方針が決定される。特に、小細胞肺癌と非小細胞肺癌の2つの組織型については、肺癌の治療アルゴリズムの起点として、旧来から重視されてきた。組織型は、喀痰や

肺の病巣から採取された細胞の病理組織検査によって判別される。小細胞肺癌は他の肺癌細胞と比較するとがん細胞が小さいことから、そのような名称が付けられている。非小細胞肺癌は小細胞肺癌以外の肺癌を指し、肺の末梢に多く発生する腺がん、気管支が肺に入った近くに多く発生する扁平上皮がん、増殖が速く肺癌と診断された時には大きながんであることが多い大細胞がんなどに細分化されている。後者は、我が国における肺癌全体の85~90%を占める。小細胞肺癌と非小細胞肺癌の分類に加えて、さらに肺癌の進行度を示す病期を診断し、おおよ

その治療内容が決められる。肺癌の治療法は、特定非営利活動法人である日本肺癌学会による「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版」に示されている⁶⁾。このガイドラインでは、科学的根拠に基づく医療(EBM、Evidence Based Medicine)の理念の下に標準的な肺癌の治療法がまとめられている。肺癌の組織型と病期との関係は、図表4のように示されている。すなわち、組織型-病期に対して、一対一の関係で外科療法・放射線療法・化学療法などが設定されているわけではなく、複数の療法が設定されたり、また化学療法では複数の治療

図表4 「肺がん診療ガイドライン」で示される肺がんの組織型と病期との関係（再発例を除く）



参考文献⁶⁾などを基に科学技術動向研究センターにて作成

薬が選択されている。

現在、肺がんの分子標的治療は非小細胞肺がんのみ実施されている(図表4)。我が国で承認された肺がんの分子標的治療薬3種を例に挙げると、その適応範囲は手術不能の(図表4では病期が第Ⅲ期～第Ⅳ期)あるいは再発した非小細胞肺がんである。一方、小細胞肺がんには有効な分子標的治療薬が開発されておらず、分子標的治療は実施されていない。小細胞肺がんに対しては、従来からの細胞傷害性薬剤による化学療法や放射線療法が有効な治療法として実施されている。

4-2

肺がんの分子標的治療薬の特徴と使用動向

ここでは、非小細胞肺がんに対

する分子標的治療について、我が国の一般臨床で用いられている分子標的治療薬の特徴と使用動向を中心に述べる。

我が国で、肺がんの治療薬として販売承認されている分子標的治療薬は、2002年7月に世界に先駆けて我が国で承認されたゲフィチニブ(イレッサ[®])、2007年10月に承認されたエルロチニブ(タルセバ[®])、およびベバシズマブ(アバスチン[®])の3剤である(2010年6月時点)。これらの薬剤のうち、イレッサ[®]とタルセバ[®]は低分子医薬で、2009年4月までに8万5千人を超す肺がん患者の治療に用いられた。アバスチン[®]は抗体医薬であり、2007年4月に結腸・直腸がんへの適応が承認された後、2009年11月に肺がんへも適応拡大されている。3薬剤のいずれもが、手術で切除不能な進行性の、あるいは再発した非小細胞肺がんに対して使用されている。

上記3薬剤のうち、イレッサ[®]については、米国で食品医薬品局(FDA)により2003年5月に販売承認されたが、2007年6月には新規患者への使用を原則禁止する通知が出された。一方、EUにおいては、2005年1月に開発元である英国アストラゼネカ社が欧州医薬品審査庁(EMA)への販売承認申請を取り下げたが、2008年5月に同社が再申請し、2009年7月にはEMAより販売が承認されている。措置が米欧で異なった理由は、いくつかの国際共同臨床試験(ISEL、INTEREST、IPASSなど)により、イレッサ[®]の臨床効果が人種などの患者背景や患者の遺伝子情報に大きく影響を受けると報告されたことに因る。ここでいう臨床効果とは、生存期間や生存率を指標にした延命効果、がんを縮小させる効果を表す奏効率、および無再発生存期間や再発率を指標にした再発抑制効果を指している。

イレッサ®とタルセバ®は、細胞の増殖・成長因子として知られる上皮成長因子EGFの受容体を標的とした低分子医薬である(図表3、5)。EGFの受容体は、細胞膜を貫通して存在する分子(糖タンパク)で、アミノ酸であるチロシン残基を特異的にリン酸化する受容体型のチロシンキナーゼである(以下、EGFRチロシンキナーゼと記す)。一部の肺がんでは、EGFRチロシンキナーゼをコードする遺伝子(以下、EGFR遺伝子と記す)の変異によってEGFRチロシンキナーゼが異常に活性化することが報告されており、上記2薬剤はそのEGFRチロシンキナーゼの活性を阻害する。

EGFRを含むチロシンキナーゼの異常な活性化は、肺がんを含む種々のがんの原因の1つとして考えられている。チロシンキナーゼは本来、正常細胞の増殖機構に中心的な役割を果たしており、「成長・増殖因子(細胞外からの細胞増殖シグナル分子)→チロシンキナーゼ→細胞内増殖シグナル伝達活性化」のパスウェイ制御を担っている(図表5)。このパスウェイでは、細胞外からの細胞増殖シグナル分子による刺激が無い場合は抑制状態であり、細胞増殖シグナル分子による刺激が生じたときのみ一時的に活性化

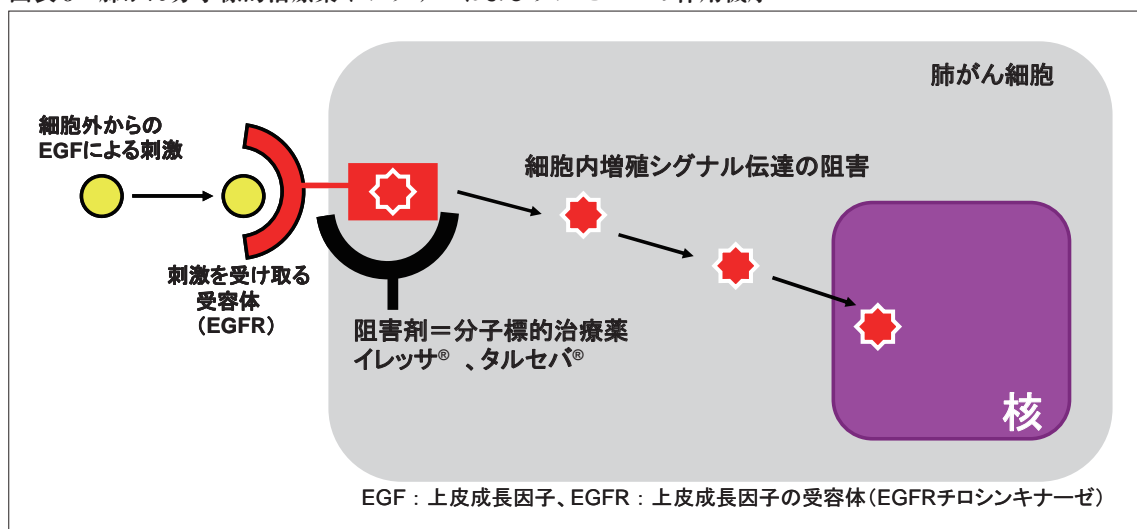
される。しかし、チロシンキナーゼをコードする遺伝子の増幅・変異・構造変化によりパスウェイ制御が破綻して恒常的にパスウェイが活性化した場合、細胞内で継続的な増殖刺激が生じてしまう。この結果、無制限に細胞増殖が始まり、がんにつながると考えられている。

チロシンキナーゼは細胞増殖の制御という、生物の生命維持の根幹的なプロセスにかかわっているため、その分子を阻害する治療薬は、何かしらの重大な副作用が生じるのではないかという懸念があった。しかしながら、EGFR遺伝子の変異による肺がんを含む、あるがんにおいては、正常細胞よりもがん細胞の方がはるかにチロシンキナーゼの阻害に敏感であるため、同分子を阻害する薬剤は、いち早くがん細胞のみに効果を示すことが明らかになっている。

国際共同臨床試験や市販後での使用経験の結果から、イレッサ®の肺がんに対する臨床効果は人種・性別・がんの組織型・喫煙歴などの患者背景に関連すると見なされている⁷⁾。具体的には、西欧人と比べて東洋人の肺がんで効果が高く、また非小細胞肺がんのうちの腺がん、女性や非喫煙者の肺がん

に効果が高いことも明らかになっている。加えて、イレッサ®の標的であるEGFRチロシンキナーゼをコードするEGFR遺伝子の変異がある肺がん患者に対して同薬剤の臨床効果が高いことが報告されている。そのEGFR遺伝子変異はイレッサ®の臨床効果が高い上記の東洋人の肺がん、腺がん、非喫煙者の肺がんによく認められる。2010年6月に公表されたEGFR遺伝子変異をもつ日本人の肺がん患者を対象とした臨床試験結果でも、イレッサ®の臨床効果は、従来の細胞傷害性薬剤を用いる標準的化学療法と比較して有意に高いことが示されている⁸⁾。なお、ここでの臨床効果は、病勢の進行が見られない状態で生存している期間、いわゆる無増悪生存期間を指している。上記の報告を総合すると、EGFR遺伝子変異はイレッサ®による治療効果の予測因子とみなされ、同薬剤による治療の前にEGFR遺伝子変異の有無を検査し、変異がある患者のみ治療することが有効だと考えられる。我が国では、2007年6月にEGFR遺伝子変異検査の保険収載が認められ、現在はイレッサ®による治療の適応を判断する目安として、実際の診療において検査が行われている。EGFR遺伝子変異の検査法として、ダイレクトシーケンス法やPCR

図表5 肺がん分子標的治療薬イレッサ®およびタルセバ®の作用機序



間野氏の講演資料を基に科学技術動向研究センターにて作成

(ポリメラーゼ連鎖反応)をベースとした種々の方法が開発されている。その一方で、各検査間での感度・特異度などの違いや同等性の検討も進められている⁷⁾。

タルセバ[®]は、EGFR チロシンキナーゼを標的とすることから、その作用機序はイレッサ[®]とほぼ同様とみなされている。しかしながら、非小細胞肺癌患者に対する海外の臨床試験において延命効果が示された点が、イレッサ[®]と大きく異なる。また、タルセバ[®]の臨床効果は、イレッサ[®]と同様に、東洋人の肺癌、肺腺がん、非喫煙者の肺癌、EGFR 遺伝子変異を有する肺癌患者に高いとする一方で、EGFR 遺伝子変異と臨床効果は相関しないという報告がある。さらに、タルセバ[®]は、腺がん以外の組織型の肺癌、喫煙者の肺癌、EGFR 遺伝子変異のない肺癌患者にも臨床効果を示すという報告もある。タルセバ[®]とイレッサ[®]との臨床効果の差異やタルセバ[®]の使用基準については、現在、精力的に実施されている臨床試験によって明確になると思われる。

アバスチン[®]は血管内皮増殖因子(以下、VEGF と記す)を標的とした抗体医薬(ヒト化モノクローナル抗体)である。VEGF は、がんの増殖と転移に必要な不可欠なプロセ

スである血管新生に関与する糖タンパクである。肺癌や大腸がんを含む様々ながん種において VEGF の発現が亢進することが報告されており、その発現とがんの悪性度や予後との相関が報告されている。アバスチン[®]は世界初の血管新生阻害薬として、2004年2月に米国、2005年1月にEUで大腸がんに対して承認された後、同国・同地域および我が国において肺癌への適応拡大がなされている。米国やEUでは、乳がんや腎がんなどへも適応承認されている。これまでに実施された、肺癌患者に対する国内外の臨床試験において、標準的化学療法であるカルボプラチンとパクリタキセルを併用する CP 療法とアバスチン[®]との併用は、東洋人と西欧人の肺癌患者双方に対して効果があることが示されている。

4-3

肺癌の分子標的治療薬の副作用と耐性の発現

肺癌の治療においてイレッサ[®]をはじめとする分子標的治療薬の臨床効果が示される一方で、それら分子標的治療薬には従来の抗がん剤ではみられない新たな副作用

のリスクや、治療薬への耐性が指摘されている。

副作用については、イレッサ[®]で急性肺障害や間質性肺炎による死亡例が報告されている。この副作用のリスクと、4-2で示したようなEGFR チロシンキナーゼをコードするEGFR 遺伝子変異を持つ肺癌患者での同薬剤の臨床効果とを考慮し、日本肺癌学会では実地医療におけるベネフィット/リスク比を高めるための「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(2005年7月25日改訂)を公表している。一方、タルセバ[®]も間質性肺疾患による死亡例が報告されている。アバスチン[®]では肺出血などのリスクがあり、扁平上皮肺癌や喀血の既往のある患者などには禁忌となっている。

治療薬の耐性については、イレッサ[®]やタルセバ[®]の臨床効果がある患者において、ほぼ例外なく1年から数年以内に耐性を獲得し、がんが再燃することが報告されている⁹⁾。これまでに、EGFR チロシンキナーゼをコードするEGFR 遺伝子の変異により、EGFR チロシンキナーゼと両薬剤との結合性が低下するなどの耐性機構が考えられており、その機構の解明や耐性を克服する薬剤開発のための研究が進められている。

5 肺癌の新しい分子標的治療— EML4-ALK 融合遺伝子の発見と臨床応用—

前章で、EGFR チロシンキナーゼをコードするEGFR 遺伝子の変異を有する肺癌患者に対して、EGFR チロシンキナーゼの活性を阻害する分子標的治療薬イレッサ[®]が有効であることを述べた。このことは、肺癌の原因となる分子を同定できれば、その分子の活性

を阻害する薬剤が分子標的治療に有効であることを明示している。しかし、3-2で示したように、がんの治療標的分子は多種多様であり、肺癌についての第2のEGFR チロシンキナーゼを発見すべく、標的分子の探索・解析といった基礎研究から治療への応用

研究が国内外で大きく進展している。ここでは近年の顕著な成果事例として、東京大学/自治医科大学の間野博行らによる肺癌の治療標的遺伝子EML4-ALKの発見と分子標的治療を目指した臨床応用の状況を紹介する。

5-1

肺がんの治療標的遺伝子の発見 — EML4-ALK 融合遺伝子 —

肺がんの新たな原因遺伝子を見出すにあたって、間野らは、初めに患者検体のがん遺伝子スクリーニング法を独自に改良・開発した。この手法では、レトロウイルスベクターを利用して、患者検体に含まれるほぼ全ての遺伝子を線維芽細胞内で強制的に発現させる。がん遺伝子が線維芽細胞内で発現された場合、その細胞はモコモコと盛り上がる形質転換フォーカスを形成する。形質転換フォーカスを形成した細胞はがん遺伝子が存在する目印となるので、その細胞から患者検体に含まれていたがん遺伝子を回収・単離する(図表6)。形質転換フォーカスからのがん遺伝子の単離、すなわちフォーカス

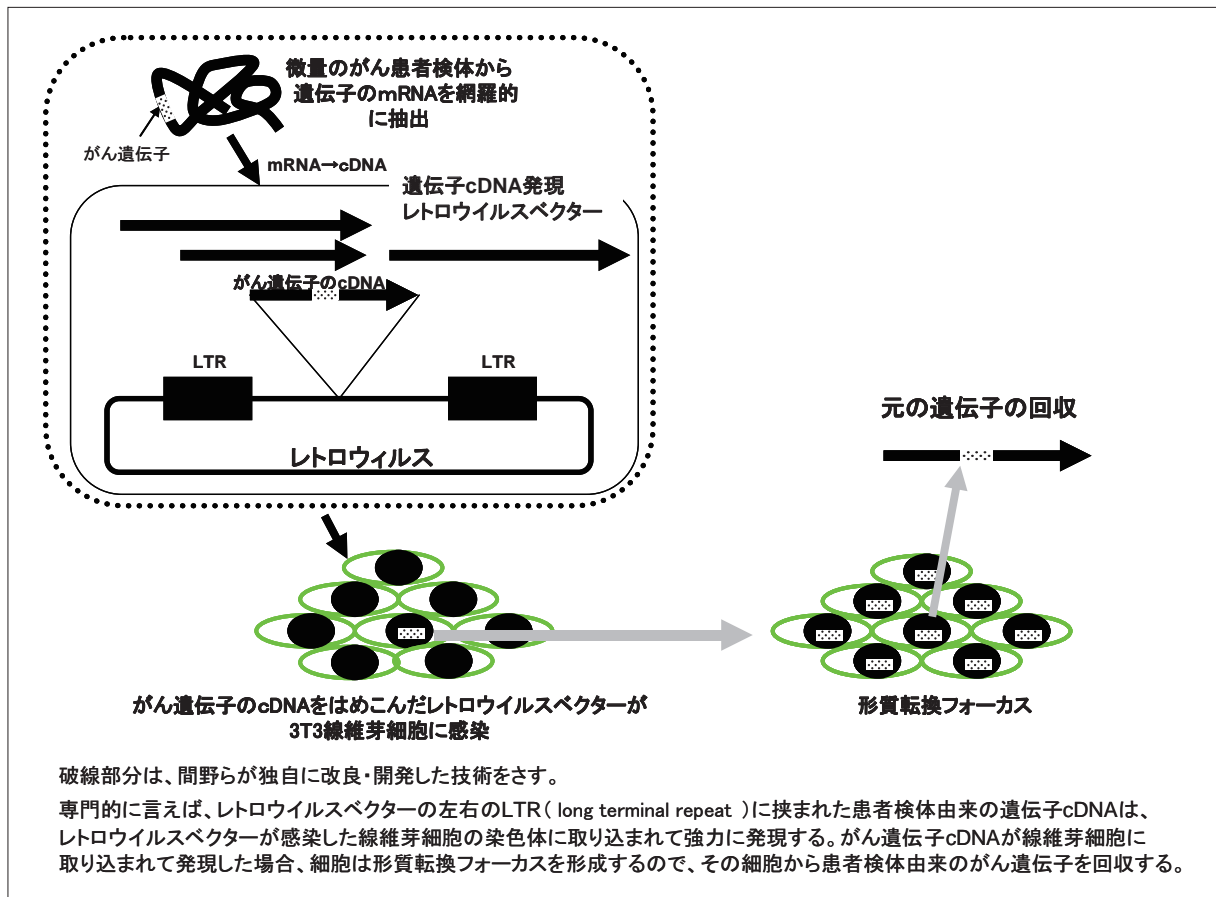
フォーメーションアッセイは1980年代の医学研究を席卷した手法のひとつであるが、当時は、特定の臓器でのみ発現している臓器特異的ながん遺伝子は単離できなかった。その欠点を克服するために、間野らは、長崎大学の森内らの報告¹⁰⁾を基にして、患者検体に含まれるほぼ全ての遺伝子を強制的に発現させることによりがん遺伝子をスクリーニングする手法を確立し、2007年に発表した¹¹⁾。

上述のがん遺伝子スクリーニング法を用いて、間野らは、62歳の喫煙者に生じた非小細胞肺がん(腺がん)の検体から新規のがん遺伝子で治療の標的となる EML4-ALK 融合遺伝子を見出し、2007年8月2日号の Nature にて発表した¹²⁾。ALK 遺伝子は未分化リンパ腫キナーゼ ALK というチロシンキナーゼをコードし、EML4 遺伝子は微小管会合タンパク EML4 をコードしており、本来、両遺伝子産物で

ある ALK チロシンキナーゼと EML4 タンパクは正常細胞内で個々に存在する。しかし ALK 遺伝子が EML4 遺伝子と融合すると、その EML4-ALK 融合遺伝子により異常に活性化した EML4-ALK チロシンキナーゼが産生されて(図表7)、肺がんが発症すると考えられている。実際、EML4-ALK 融合遺伝子は肺がん細胞のみに存在することが明らかにされている。EML4-ALK 融合遺伝子の詳細については、参考文献12)の他に、我が国や米国などの公開特許情報を参照されたい(特開2008-295444、US Patent application publication No.2009/099193、など)。

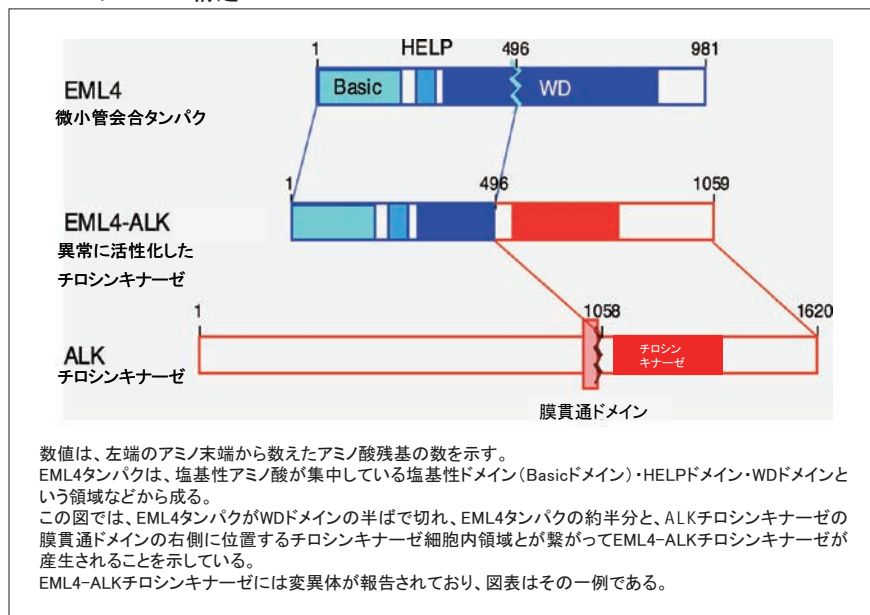
EML4-ALK チロシンキナーゼによる肺がんは、動物実験で確認されている。EML4-ALK 融合遺伝子を肺胞上皮特異的に発現する、つまり肺に EML4-ALK チロシンキナーゼが産生されるトランスジェニックマウスでは、生後数週

図表6 間野らが独自に改良・開発した患者検体のがん遺伝子スクリーニング法



間野氏の講演資料を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表7 EML4-ALK 融合遺伝子によって産生される EML4-ALK チロシンキナーゼの構造



間野氏の講演資料を基に科学技術動向研究センターにて作成

で両肺に数百個の肺腺がんを同時に発症した¹³⁾。チロシンキナーゼの異常な活性化ががん化につながることはEGFRチロシンキナーゼの例でわかっていたが(4-2参照)、EML4-ALKチロシンキナーゼの例でもこれが証明された。EGFRチロシンキナーゼの場合はEGFR遺伝子の変異によって、またALKチロシンキナーゼの場合はEML4タンパクとの融合によって、それぞれのチロシンキナーゼの活性が異常に亢進し、肺がんの発症につながっている。

ヒトの正常細胞において、ALK遺伝子とEML4遺伝子は2番染色体上で逆方向に近接して存在することから、肺がん細胞にみられる両遺伝子の融合は、染色体の構造異常が起こったことを意味する。間野らは肺がん患者のゲノムDNAを用いた解析により、ALK遺伝子とEML4遺伝子に挟まれた染色体部分が切断され、逆転して再結合することによりALK遺伝子とEML4遺伝子とが融合することを明らかにした。

染色体の構造異常によりチロシンキナーゼをコードする遺伝子が他の遺伝子と融合し、異常に活性

化されたチロシンキナーゼが産生されて発症するがんとしては、血液系のがんである慢性骨髄性白血病や未分化大細胞型悪性リンパ腫が知られている。慢性骨髄性白血病は、染色体の構造異常によりエーベルソン白血病(ABL)チロシンキナーゼをコードするABL遺伝子が切断点集合部位のBCR遺伝子と融合し(BCR-ABL融合遺伝子)、異常に活性化したBCR-ABLチロシンキナーゼが産生されて発症すると考えられている。この構造異常の染色体はフィラデルフィア染色体と呼ばれている。現在、異常に活性化したBCR-ABLチロシンキナーゼを阻害する低分子医薬イマチニブ(グリベック®)が、慢性骨髄性白血病の第1治療選択薬として使用されている。また、未分化大細胞型悪性リンパ腫は、染色体の構造異常により、上記のALK遺伝子がNPM(ヌクレオホスミン)をコードするNPM遺伝子と融合し、NPM-ALK融合遺伝子により異常に活性化したNPM-ALKチロシンキナーゼが産生されて発症すると考えられている。

一方、上記の血液系のがん以外、すなわち肺がんを含む固形がん

においては、染色体の構造異常による融合遺伝子の生成が発がんの中心的な役割を担うとは一般的に考えられていなかった。2004年、Mitelmanらは発表論文において、固形がんでの染色体の構造異常が主要な発がんメカニズムになる可能性を述べたが¹⁴⁾、そのメカニズムを初めて実証したのは、2007年の間野らによる肺がんでの報告¹²⁾とTomlinsらによる前立腺がんでの報告¹⁵⁾においてである。間野らによる、肺がんの原因となる融合遺伝子EML4-ALKの発見は学術的な意義が大きく、2007年のNature Medicine誌12月号において同年の最も重要な10の医学発見の1つに選ばれた。

EML4-ALK融合遺伝子の発見は、臨床的にも2つの大きな意義がある。肺がんの早期診断の実現であり、さらには肺がんの新たな分子標的治療薬開発の可能性である。以下、その診断と治療薬の開発について述べる。

5-2

肺がんの新しい診断法の開発と臨床応用

4-1で記したように、従来から、肺がんは喀痰などを対象にした病理組織検査によって診断されてきた。しかしその検査方法の感度は低く、喀痰の場合、1ml中に少なくとも数%の細胞はがん細胞で占められていないと診断できない。すなわち、喀痰検査で肺がんが診断された時点では、すでのがんが進行している例が多く、より高感度に肺がんを診断する方法が待たれていた。

間野らは、RT-PCR(逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)による肺がんの分子診断法を開発した¹²⁾。この方法は肺がん細胞内のみが存在するEML4-ALK融合遺伝子mRNA

を検出する。従来の喀痰検査と比べると格段に感度が高く、喀痰 1ml 中にわずか 10 個のがん細胞が存在する場合でも診断が可能である。

2009年3月、間野らはALK肺がん研究会(ALCAS)を立ち上げ、日本人の肺がん患者を対象とした全国診断ネットワークの構築を進めている。ALCASでは、上記の遺伝子検出法の感度を向上させた multiplex RT-PCR¹⁶⁾や、異常に活性化したEML4-ALKチロシンキナーゼを感度良く検出する免疫組織染色法(iAEP法)¹⁷⁾によって、肺がん診断スクリーニングを進めている。Multiplex RT-PCR法はEML4-ALK融合遺伝子の変異体をも網羅的に検出する診断法であり、喀痰以外にも胸水・気管支洗浄液・凍結生標本も検査対象として肺がんを早期に見つけ出すことが可能である。

2009年8月までに、ALCASでは、非小細胞肺がん220症例に対して multiplex RT-PCRによるEML4-ALK融合遺伝子の有無を調べた。その結果、11例でEML4-ALK融合遺伝子が検出され、それらが全て非小細胞肺がんのうちの腺がんであり、非小細胞肺がん症例全体の5%を占めることが確認された。さらに、50歳以下の非小細胞肺がん症例ではEML4-ALK融合遺伝子の検出率が高く、全体の35%を占めることが示された¹⁸⁾。間野らの過去の研究を含む、これまでの国内外の研究の結果を分析したメタアナリシスでも、東洋人(日本人・韓国人・中国人)の非小細胞肺がんの3~7%でEML4-ALK融合遺伝子が存在することが示された¹⁹⁾。前述したように日本人は年間約63,000人が肺がんで亡くなっており、その85~90%を占める非小細胞肺がんの5%を早期に診断して分子標的治療を施すことは、年間2,500人以上の日本人の命を救える可能性を意味し、臨床上の価

値は非常に高いと言える。特に、50歳以下の非小細胞肺がんに対する診断は、この年代の同疾患におけるEML4-ALK融合遺伝子の検出率の高さを考えると極めて意義深い。

さらに、EML4-ALK融合遺伝子を有する肺がん患者と、4-2で述べたEGFR遺伝子の変異を有する肺がん患者とは重複しないことが明らかになっている¹²⁾。すなわち、EGFR遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子は、相互排他的な関係にある。したがって、肺がん患者に対する分子標的治療の前には、患者のEGFR遺伝子の変異とEML4-ALK融合遺伝子の有無を調べる検査を行い、イレッサ[®]やタルセバ[®]、5-3で記すALK阻害薬の適応を判断する必要があるといえる。

5-3

肺がんの新しい治療薬の開発

肺がんの分子標的治療薬であるイレッサ[®]やタルセバ[®]、慢性骨髄性白血病の分子標的治療薬グリベック[®]のいずれもが、異常に活性化したチロシンキナーゼを阻害して治療する薬剤である。つまり、発がんの中心的役割を担う異常なチロシンキナーゼを阻害することが、有効な分子標的治療につながっている。したがって、ALKチロシンキナーゼがEML4タンパクと融合して異常に活性化したEML4-ALKチロシンキナーゼも、肺がんの治療標的分子になりうる。

EML4-ALKチロシンキナーゼも肺がんの治療標的分子になりうる。間野らによって2008年12月に発表された¹³⁾。EML4-ALKチロシンキナーゼを肺胞上皮に特異的に発現するトランスジェニックマウスでは、重い肺がんが発症する。このマウスにALKチ

ロシンキナーゼ特異的阻害薬である2,4-pyrimidinediamideを経口投与すると、25日間で肺がんがほぼ消失することが判明した。すなわち、EML4-ALKチロシンキナーゼによって発症した肺がんは、ALKチロシンキナーゼを特異的に阻害する薬剤によって治療可能であることが実験的に証明された。

上記の研究結果を受けて、ALKチロシンキナーゼを阻害する分子標的治療薬が開発され、臨床試験が実施されている。複数の企業が開発が進められている中、2010年6月現在、臨床試験が最も進んでいるのはファイザー株式会社が開発したクリゾチニブ(開発コード: PF-02341066)である。クリゾチニブはALKチロシンキナーゼとc-Metという分子を標的とするマルチターゲット阻害薬である(3-1参照)。c-Metは肝細胞増殖因子(HGF)の受容体で、ALKと同様にチロシンキナーゼである。2008年に米国・オーストラリア・韓国において開始された第I相臨床試験では多種のがんに対する試験が実施されていたが、その後、同国において、非小細胞肺がんを対象に第I相臨床試験で決定したクリゾチニブの推奨用量による拡大試験が行われた。

2010年6月4日~8日に開催された第46回米国臨床腫瘍学会(ASCO2010)では、米国・オーストラリア・韓国における、EML4-ALK融合遺伝子を有する非小細胞肺がん患者82人を対象にしたクリゾチニブの臨床試験結果が発表された。完全寛解(薬剤が著効)・部分寛解(薬剤が有効)・病状不変(薬剤が病勢の進行を阻止)を合わせた、クリゾチニブの病勢コントロール率は87%と非常に高かったと報告された²⁰⁾。なお、参考文献20)は講演要旨であるが、実際の発表時には対象患者を増やしてデータが更新されて報告されている。

クリゾチニブは国際的な第III相

臨床試験も開始されている(2009年9月～2012年9月予定)²¹⁾。この第Ⅲ相臨床試験は、*EML4-ALK* 融合遺伝子をもつ非小細胞肺癌患者を対象として、クリゾチニブと標準的化学療法剤(細胞傷害

性薬剤であるペメトレキセドあるいはドセタキセル)とを比較し、その有効性と安全性を評価することを目的にしている。試験実施地域は米国・オーストラリア・ブルガリア・カナダ・ドイツ・香港・ハ

ンガリー・イタリア・日本・韓国・ポーランド・ロシア連邦・スペイン・英国であり、我が国では東京・大阪・愛知・千葉・北海道・兵庫・静岡・岡山・福岡で実施される予定である(2010年7月10日時点)。

6 世界と日本の今後の研究開発

肺がんの分子標的治療は、EGFRを標的とする低分子医薬イレッサ[®]を起点として進展した。同じくEGFRチロシンキナーゼを標的とする低分子医薬タルセバ[®]や、近年ではVEGFを標的とする抗体医薬のアバスタチンも肺がんの治療に使われるようになった。さらに、肺がんに対する新しい分子標的治療薬の開発が進む中、現在臨床試験中のALKチロシンキナーゼ阻害剤も、近い将来、医療現場に導入されると予想される。イレッサ[®]でみられるような副作用や耐性に関する課題は早期に解決する必要があるものの、肺がんに対する分子標的治療薬の臨床上の選択肢は広がりつつある。

上記のように肺がんに対する分子標的治療薬の実用化が進む一方で、世界中の研究者が肺がんに対する新たな治療標的分子の探索や分子標的治療薬の開発でしのぎを削っている。肺がんの治療標的分子の探索に関して言えば、米国で2005年に国立がん研究所(NCI)をはじめとする国立衛生研究所(NIH)のパイロットプロジェクトとしてはじまったThe Cancer Genome Atlasプロジェクト(以下、TCGAプロジェクトと記す)が注目される。このプロジェクトでは非小細胞肺癌の中の扁平上皮がんを対象に、がん細胞の全ゲノム解読を通じてがん原因遺伝子候補の全てを見つけ出し、実際の患者検体を用いた検証などによって、肺がんの重要な原因遺伝子を同定

することが試みられている(同パイロットプロジェクトでは、肺がんの他に脳腫瘍と卵巣がんの3つが対象であったが、2009年にNIHは今後プロジェクトを拡大して20種以上のがんを対象にすると発表した)。

TCGAプロジェクトのような大規模がんゲノム解析や現在進行中の様々な研究により新たな治療標的分子の発見が期待される一方で、他のがん治療で承認された分子標的治療薬を肺がん治療薬として適応拡大するための臨床試験も精力的に進められている。それらの基礎および応用研究、あるいは臨床試験は非常に多岐にわたっているため、本レポートでは近年の顕著な成果事例として間野らの研究内容を紹介した。間野らは古典的とも言えるフォーカスフォーメーションアッセイによって肺がんの原因となる*EML4-ALK*融合遺伝子を発見したが、旧来のアッセイの限界、すなわち臓器特異的ながん遺伝子が単離できないという欠点を打破する技術上のブレークスルーによって得られた成果である。さらに、その新技術は、*EML4-ALK*融合遺伝子以外の新たな肺がん原因遺伝子の探索に有用と考えられている。(独)科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業・研究加速課題「新規がん遺伝子同定プロジェクト」では、間野らが開発した手法を実際に利用して、研究が進められている(2009年1月～2014

年3月実施予定)²²⁾。

肺がんに対する分子標的治療を進展させるには、上記のように、すでに治療薬として使用されている薬剤の副作用・耐性に関するメカニズム解析やそれらリスクの解析と回避技術の開発が緊急の課題であり、また、肺がんに対する新たな治療標的分子の探索やその分子情報に基づく薬剤や分子診断法の開発も引き続いて進めなければならない。それらの科学・技術上の課題に加えて、医療体制上の課題も解決する必要がある。間野らの研究を例に挙げると、臨床上の価値はすでに認められていることから、*EML4-ALK*融合遺伝子の分子診断をEGFR遺伝子検査のように保険収載するなどして医療現場に浸透させるべきである。*EML4-ALK*融合遺伝子の分子診断により早期にがんを発見し、早期に治療を開始して治療に導くことは、結果的に治療費全体の削減につながると考えられる。またその際には、現在、我が国で肺がんの分子標的治療が適応される病期(第Ⅲ期～第Ⅳ期)をより早期に設定するなど、これまでの肺がんの診療アルゴリズムを再構築し、臨床医に対して明示する必要がある。

我が国におけるがん研究は、「対がん10カ年総合戦略」(1984年度～1993年度)、「がん克服新10カ年戦略」(1994年度～2003年度)、そして現在進行中の「第3次対がん10カ年総合戦略」(2004年度～2013年度)を柱として進められて

きた²³⁾。2011年度以降は、政府全体の科学・技術政策の行動計画であるアクション・プランによって一層推進されようとしている。政府による「新成長戦略」(2010年6月18日閣議決定)の重要課題であるライフ・イノベーションに向けて、2020年を見据えたアクション・プランでは「心身健康活力社会の実現」と「高齢者・障がい者自立社会の実現」を目指し、2011年度に3つの先行課題を重点的に進めるとしている²⁴⁾。その3課題の1つに、がんに対する「革新的診断・治療法の開発による治癒率の向上」が掲げ

られ、課題解決のための推進方針の1つとして分子標的治療法の開発が取り上げられている。その開発要素は、「がんの特性解明による新規標的の探索(増殖阻害、分化制御、転移防止、細胞死等)」といった基礎研究から、「治療薬の研究・開発(低分子、抗体医薬等)」のような応用研究まで一連の内容が挙げられており、分子標的治療法の開発はまさに国家戦略として、今後推進されることになる。

謝辞

本稿は、科学技術政策研究所に

において2010年2月16日に行われた東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座/自治医科大学分子病態治療研究センターゲノム機能研究部 教授の間野博行氏による講演会「肺がんの新たな治療戦略 — 独自の技術による原因遺伝子発見からオーダーメイド医療への展開 —」をもとに、我々の調査を加えてまとめたものである。

本稿をまとめるにあたって、間野教授には多大なるご指導と多数の資料をいただきました。この場を借りて、厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 内閣府、第2回ライフ・イノベーションタスクフォースデータ集、2010年4月13日：
<http://www8.cao.go.jp/cstp/budget/aptf/life2/siryos2.pdf>
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課、平成20年人口動態統計(確定数)の概況：
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei08/index.html>
- 3) 関根進、抗体医薬の現状と課題、科学技術動向レポート No.103、2009年10月号
- 4) 庄司真理子、茂木伸一、がん研究の最近の動向～分子標的治療法とトランスレーショナルリサーチ～、科学技術動向レポート No.13、2002年4月号
- 5) 鶴尾隆、癌の分子標的治療、オーバービュー、現代医療 32；10、p20-25、2000年
- 6) 医療情報サービス Minds、肺癌、日本肺癌学会/編(2005年版)/ガイドライン：
http://minds.jcqh.or.jp/stc/0007/1/0007_G0000073_GL.html
- 7) 日本肺癌学会 EGFR 解説作成委員、肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の解説、第1.7版：
<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/148.pdf>
- 8) Maemondo M et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362 : 2380-2388, 2010.
- 9) 矢野聖二、EGFR-TKI 耐性克服の戦略、最新医学 65 卷(3号)、p36-42、2010年
- 10) Yoshizuka N et al. An alternative transcript derived from the trio locus encodes a guanosine nucleotide exchange factor with mouse cell-transforming potential. *J Biol Chem* 279 : 43998-44004, 2004.
- 11) Hatanaka H et al. Transforming activity of purinergic receptor P2Y₂, G-protein coupled, 2 revealed by retroviral expression screening. *Biochem Biophys Res Commun* 356 : 723-726, 2007.
- 12) Soda M et al. Identification of the transforming EML-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448 : 561-566, 2007.
- 13) Soda M et al. A mouse model for EML-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 19893-19897, 2008.
- 14) Mitelman F et al. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer. *Nat Genet* 2004 36 : 331-334.
- 15) Tomlins SA et al. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature* 2007 : 448 : 595-599.
- 16) Takeuchi K et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 14 : 6618-6624, 2008.
- 17) Takeuchi K et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinasе identified by an immunohistochemistry-based diagnostic

- system for ALK-positive lung cancer. Clin Cancer Res 15 : 3143-3149, 2009.
- 18) 曾田ら、Multiplex RT-PCR 法による ALK 融合型がん遺伝子の診断: ALK-lung cancer study group (ALCAS) 診断ネットワークの中間報告、第 50 回日本呼吸器学会学術講演会ミニシンポジウム、2010 年 4 月 25 日
- 19) Horn L and Pao W. EML4-ALK: Honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 27 : 4232-4235, 2009.
- 20) Bang Y et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). 2010 ASCO Annual Meeting Abstract No.3 :
http://abstract.asco.org/AbstView_74_50854.html
- 21) U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. An Investigational Drug, PF-02341066 is being studied versus standard of care in patients with advanced non-small cell lung cancer with a specific gene profile involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene (processed on June 6, 2010) :
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893?term=PF-02341066&rank=5>
- 22) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業・研究加速課題「新規がん遺伝子同定プロジェクト」の実施について、平成 21 年 1 月 27 日 :
<http://www.jst.go.jp/pr/info/info605/index.html>
- 23) 文部科学省、科学技術・学術審議会、研究計画・評価分科会、ライフサイエンス委員会 (第 57 回)、2010 年 6 月 25 日開催 がん研究の現状と今後のあり方について (最終とりまとめ)
- 24) 科学技術政策担当大臣、総合科学技術会議有識者議員、平成 23 年度科学・技術重要施策アクション・プラン、平成 22 年 7 月 8 日 :
<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100708ap.pdf>

※ URL は 2010 年 7 月 10 日時点のものを示した。

執筆者プロフィール



重茂 浩美

ライフサイエンスユニット
科学技術動向研究センター
上席研究官
<http://www.nistep.go.jp/>

獣医師、博士(農学)。ヒトや動物の疾病に関する分子病理学的研究に従事後、現職。食品、微生物、化学物質等の生活環境因子に係る安全確保のための科学技術政策に興味をもつ。