

---

---

シンポジウム

---

---

## Precision Cancer Medicine

### 第 722 回新潟医学会

日 時 平成 29 年 4 月 15 日 (土) 午後 1 時 30 分から

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 若井俊文教授 (消化器外科学)

演 者 永橋昌幸 (消化器外科学), 島田能史 (消化器外科学), 市川 寛 (消化器外科学)  
稲田太郎 (デンカ株式会社), 若井俊文 (消化器外科学)

#### 1 次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査によって解ったこと — 乳癌と大腸癌の解析結果から —

永橋 昌幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
消化器・一般外科学分野

#### Things Learned from Cancer Gene Panel Using Next Generation Sequencer — Results of breast and colon cancer —

Masayuki NAGAHASHI

*Division of Digestive and General Surgery,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

プレジジョン・メディシンは、精密医療、もしくは適確医療と訳され、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々の違いを考慮した予防や治療をさす。我々は、次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査を用いて、固形癌におけるドライバー遺伝子変異解析を行ってき

---

**Reprint requests to:** Masayuki NAGAHASHI  
Division of Digestive and General Surgery,  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences,  
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
消化器・一般外科学分野

永橋昌幸

た。乳癌や大腸癌の解析結果から、癌遺伝子変異と分子標的薬の治療効果の関連について様々なことが解ってきた。今後の癌治療は、共通の標的遺伝子変異に対して臓器横断的に展開していくものと思われる。次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査によって、よりの確な薬物療法の治療選択が可能となり、高い費用対効果が得られることが期待される。

キーワード：プレジジョン・メディシン，遺伝子変異，次世代シーケンサー，乳癌，大腸癌

### はじめに

プレジジョン・メディシンは、精密医療、もしくは適確医療と訳され、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々の違いを考慮した予防や治療をさす<sup>1)</sup>。我々は、次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査を用いて、様々な固形癌の遺伝子変異を解析してきた<sup>2)-4)</sup>。本稿では、乳癌と大腸癌の解析結果を中心に述べ、プレジジョン・メディシンの方向性について概説する。

### 乳癌サブタイプ分類と、HER2 過剰発現を伴う ERBB2oma に対する分子標的治療

2000年に米国の Charles Perou は、マイクロアレイを用いて乳癌の遺伝子発現に対するクラスターリング解析を行い、乳癌に対し遺伝子発現パ

ーンに基づいてサブタイプ分類を行った<sup>5)</sup>。実臨床においては、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体ならびに HER2 蛋白の免疫染色を用いることで、サブタイプ分類を近似的に行うことができ、乳癌のホルモン療法や抗 HER2 療法の治療効果をよく反映することから、各々のサブタイプごとに薬物療法がおこなわれてきた(図1)。特に HER2 蛋白の過剰発現を伴う HER2 サブタイプの乳癌は、生物学的悪性度は最も高いものの、抗 HER2 療法の登場により治療成績は劇的に改善し、ホルモン受容体陽性の Luminal タイプの乳癌とともに高い治療効果を示す。この HER2 過剰発現は、乳癌のみならず、胃癌や大腸癌、肺癌などの他の固形癌にも認められることが分かった。胃癌では、進行癌に対してまず HER2 蛋白の発現を調べ、過剰発現を認めた際には1次

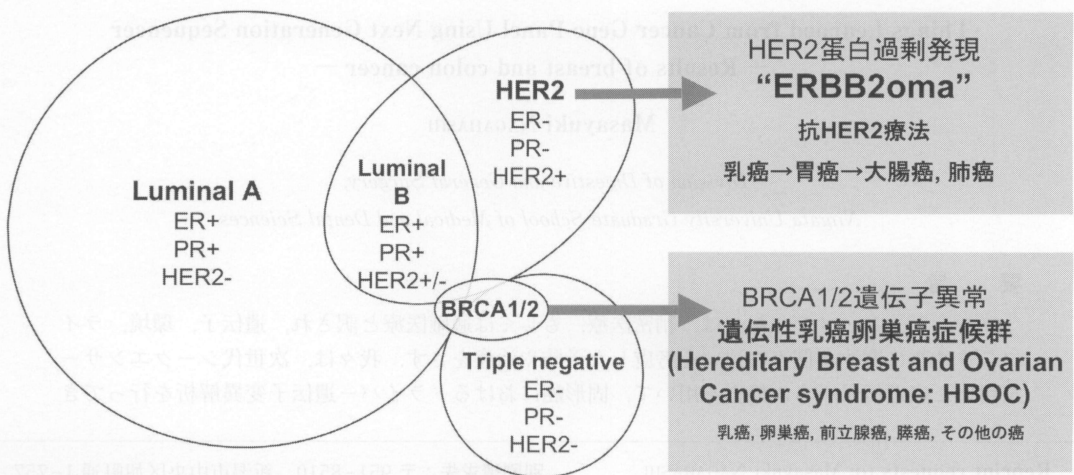


図1 乳癌のサブタイプ分類とプレジジョン・メディシン。乳癌はエストロゲン受容体 (ER)，プロゲステロン受容体 (PR)，HER2 蛋白過剰発現の有無により、Luminal A，Luminal B，HER2 および Triple negative の4つのサブタイプに分類される。ERBB2oma や HBOC はプレジジョン・メディシンにおいて、癌の治療や予防に関連する重要な概念である。

治療として抗 HER2 療法が行われており、乳癌の分子標的治療が胃癌で行われ、大きな成果を示している。このようにゲノム時代の薬物療法においては、従来の臓器ごとに応じた治療から、“ERBB2oma”のように共通の癌遺伝子変異を伴う癌ごとに分子標的薬を適用していく臓器横断的な治療が重要になってくるものと考えられる。

### BRCA1/2 遺伝子異常と遺伝性発癌

乳癌と癌遺伝子変異に関して、HER2 遺伝子の過剰発現に加えて、重要な事項の一つに BRCA1/2 遺伝子変異があげられる。BRCA1 および BRCA2 遺伝子変異は、乳癌の約 5% の頻度で認められ、遺伝性乳癌の最も頻度の高い責任遺伝子として知られている。BRCA 遺伝子変異によって、乳癌の他に、卵巣癌、前立腺癌、膵癌やその他の消化器癌の発症頻度が高くなることがよく知られており、BRCA1/2 遺伝子変異は、特に乳癌と卵巣癌の発症頻度が高いことから、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome) と呼ばれる (図 1)。BRCA1/2 遺伝子は、DNA2 重鎖切断の修復に寄与するタンパク質を発現する遺伝子であり、BRCA1/2 遺伝子異常によって、遺伝子変異の修復が阻害され、様々な遺伝子変異が蓄積することによって癌が生じやすと考えられている。さらに BRCA1/2 遺伝子変異を伴う癌は、アルキル化剤や白金製剤などの DNA 障害性の殺細胞薬の効果が高いことが報告されている。また、PARP (poly ADP ribose polymerase) 阻害剤などの分子標的薬が BRCA1/2 遺伝子変異を伴う乳癌に対して顕著な効果を示すことが臨床試験で報告されており、今後の治療として期待される。

### 大腸癌における癌遺伝子パネル検査によるサブタイプ分類と分子標的治療戦略

乳癌では、抗 HER2 療法による治療が高い効果を示しているが、HER2 過剰発現を伴う乳癌であっても抗 HER2 療法に抵抗性を示す症例もあ

る。われわれは抗 HER2 療法不応例に対して包括的癌遺伝子パネル検査を行ったところ、この症例では HER2 シグナル伝達経路の下流に遺伝子変異を伴っていたことが分かり、治療抵抗性の原因の一つと考えられた。大腸癌においては、抗 EGFR 抗体が RAS 野生型の大腸癌に対して一定の効果を示している。しかし、癌遺伝子パネル検査をこれらの症例に行うことによって、EGFR の下流の遺伝子変異の有無を検索することができ、真に抗 EGFR 抗体が奏効する症例を抽出することができると考えている。

われわれは大腸癌 201 例に癌遺伝子パネル検査を施行し、癌のドライバー遺伝子変異に基づくクラスター解析によりサブクラス分類を行った<sup>2)</sup>。従来の RAS 野生型は全体の 3 分の 2 であったが、その半分において EGFR シグナル伝達経路に関連する遺伝子に変異を伴っており、抗 EGFR 抗体治療に抵抗性であることが示唆された<sup>2)</sup>。実際、RAS を含め下流のドライバー遺伝子変異を全く伴わない症例群は、全てのドライバー遺伝子が野生型である症例群よりも有意に無増悪生存期間が短いことが分かった。

### プレジジョン・メディシンによる費用対効果

大腸癌のサブグループ解析を行うことで薬剤の無駄うちを減らすことができると想定されることから、癌遺伝子パネル検査を用いたプレジジョン・メディシンによって優れた費用対効果が得られることが期待される。詳細は、亀山らの論文を参照頂きたい<sup>6)</sup>。

### おわりに

次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査を用いて得られた知見について述べた。今後は、ERBB2oma の例のように、癌治療は臓器横断的に展開されていくものと思われる。次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査によって、よりの確な薬物療法の治療選択が可能となり、高い費用対効果が得られることが期待される。

## 文 献

- 1) 永橋昌幸, 高部和明, 若井俊文: 乳癌領域におけるプレシジョン・メディシンの新展開. 医学のあゆみ 261: 583-588, 2017.
- 2) Nagahashi M, Wakai T, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Kobayashi T, Sakata J, Yagi R, Sato N, Kitagawa Y, Uetake H, Yoshida K, Oki E, Kudo SE, Izutsu H, Kodama K, Nakada M, Tse J, Russell M, Heyer J, Powers W, Sun R, Ring JE, Takabe K, Protopopov A, Ling Y, Okuda S and Lyle S: Genomic landscape of colorectal cancer in Japan: clinical implications of comprehensive genomic sequencing for precision medicine. *Genome Med* 8: 136, 2016.
- 3) Shimada Y, Yagi R, Kameyama H, Nagahashi M, Ichikawa H, Tajima Y, Okamura T, Nakano M, Nakano M, Sato Y, Matsuzawa T, Sakata J, Kobayashi T, Nogami H, Maruyama S, Takii Y, Kawasaki T, Homma KI, Izutsu H, Kodama K, Ring JE, Protopopov A, Lyle S, Okuda S, Akazawa K and Wakai T: Utility of comprehensive genomic sequencing for detecting HER2-positive colorectal cancer. *Hum Pathol* 66: 1-9, 2017.
- 4) Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Nakagawa S, Sato N, Kaneko K, Homma K, Kawasaki T, Kodama K, Lyle S, Takabe K and Wakai T: Formalin-fixed paraffin-embedded sample conditions for deep next generation sequencing. *J Surg Res* 220: 125-132, 2017.
- 5) Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO and Botstein D: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-752, 2000.
- 6) 亀山仁史, 島田能史, 市川 寛, 永橋昌幸, 坂田 純, 小林 隆, 野上 仁, 丸山 聡, 瀧井康公, 奥田修二郎, 凌 一葦, 井筒 浩, 兒玉啓輔, 中田光隆, 若井俊文: がん遺伝子変異解析パネル (CancerPlex) を用いた新たな進行大腸癌分類. 癌と化学療法 43: 1361-1365, 2016.

## 2 大腸癌の Precision Medicine に向けて

島田 能史

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
 消化器・一般外科学分野 (第一外科)

## Precision Medicine in patients with Colorectal Cancer

Yoshifumi SHIMADA

*Division of Digestive and General Surgery,  
 Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

**Reprint requests to:** Yoshifumi SHIMADA  
 Division of Digestive and General Surgery,  
 Niigata University Graduate School of  
 Medical and Dental Sciences,  
 1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
 Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
 消化器・一般外科学分野 (第一外科) 島田能史