

おわりに

NGSを用いることにより、癌のドライバー遺伝子変異の状況を詳細に分析することが可能となった。NGSにおいては、FFPEサンプルの精度管理が重要である。また、今後はHER2などの分子標的薬と関連するバイオマーカーを基盤とした臓器横断的分類が重要となると考えられる。

文 献

- 1) Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487: 330-337, 2012.
- 2) Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A, Siravegna G, Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronese S, Comoglio PM, Bardelli A, Marsoni S and Siena S: Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 738-746, 2016.
- 3) 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. doi: 10.1186/s13073-016-0387-8.
- 4) 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.

3 癌遺伝子パネル検査がもたらす胃癌 Precision medicine の可能性

市川 寛

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）

**Realizing Precision Medicine in Gastric Cancer :
Clinical Application of Cancer Gene Panel**

Hiroshi ICHIKAWA

Reprint requests to: Hiroshi ICHIKAWA
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） 市川 寛

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

要 旨

胃癌は分子生物学的な不均一性 (heterogeneity) が強い癌である。分子標的治療薬を基盤とした胃癌薬物治療発展のためには、分子生物学的根拠に基づいて胃癌を分類し、患者個々の腫瘍における遺伝子異常を評価して薬剤を選択する必要がある。すなわち、胃癌における Precision medicine の実現が必要とされている。我々は、日本人胃癌 207 例の腫瘍組織における遺伝子異常を、癌関連 435 遺伝子を標的とした癌遺伝子パネルを用いて解析した。FDA で承認されている分子標的治療薬に関連する 69 遺伝子の異常に着目すると、治療選択に有用な新しい分類が可能であった。さらに HER2 過剰発現を認める胃癌に着目し、ERBB2 の下流やその周辺のシグナル経路に関わる遺伝子の異常を評価した。約 3 割の患者には異常が認められず、これらの患者では抗 HER2 療法の治療効果が高いことが予想された。癌遺伝子パネルは一度に多数の遺伝子異常を包括的に評価することができるため、trastuzumab などの分子標的治療の効果予測と患者選択の一助となると考えられた。また、癌遺伝子パネルによる解析から、遺伝性腫瘍症候群に関わる遺伝子変異が体細胞変異として同定される可能性がある。癌遺伝子パネルの臨床応用を想定した場合、解析結果を正しく理解し患者へ伝えるためには、遺伝カウンセリングが重要である。

キーワード：胃癌，癌遺伝子パネル，Precision medicine，遺伝性腫瘍症候群

はじめに

胃癌の薬物治療の発展の中で大きなパラダイムシフトとなったのは、2010年の抗HER2抗体薬である trastuzumab の胃癌への適応拡大である。大規模臨床試験により HER2 タンパク質が過剰発現している胃癌患者において、高い予後延長効果を認めることが証明され胃癌における分子標的治療の幕開けとなった¹⁾。その後、胃癌に対する様々な分子標的薬に関する大規模臨床試験が行われたが、ほとんどが予後の延長効果を見出すことができなかった²⁾⁻⁵⁾。その理由としては、胃癌は heterogeneity が強く、各薬剤の治療効果に関わる適切な分子 (バイオマーカー) を用いた患者層別化が行われなかったことが挙げられている。今後の胃癌薬物治療発展のためには、分子生物学的根拠に基づいて胃癌を分類し、患者個々の腫瘍における遺伝子異常を評価して薬剤を選択する必要がある。すなわち、胃癌における Precision medicine の実現が必要とされている。

近年の分子生物学的解析技術の発展により、

様々な癌種の分子背景が明らかになってきた。胃癌においては The Cancer Genome Atlas (TCGA) による大規模な網羅的遺伝子解析が行われ、Epstein Bar virus (EBV) サブタイプ、microsatellite instability (MSI) サブタイプ、genomically stable (GS) サブタイプ、chromosomal instability (CIN) サブタイプの4つの分子サブタイプ分類が提唱された⁶⁾。この研究の対象はロシアや東欧諸国が中心であり、日本人の胃癌は含まれていない。また、臨床応用を想定した場合には TCGA のような大規模解析ではなく、遺伝子数を数百に厳選し解析精度を高めコストを抑えた癌遺伝子パネルが必要である。以上より我々は、胃癌 Precision medicine の実現には癌遺伝子パネルで解析された日本人胃癌の遺伝子プロファイルが必要と考え、研究を進めている。

日本人胃癌における遺伝子異常と Precision medicine の可能性

本研究では胃癌 207 検体のホルマリン固定後

パラフィン包埋切片の腫瘍組織から DNA を抽出した。次世代シーケンサーを基盤とした癌遺伝子解析パネルにより 435 遺伝子に関する変異とコピー数変化を解析した。また、EBV 感染の有無や MSI も評価した。

全 207 検体中 194 検体 (94%) に何らかの遺伝子異常が同定された。また、現在 FDA で承認されている分子標的薬剤に関連する 69 の遺伝子 (Actionable gene) については、141 例 (68%) に遺伝子異常を認めた。以上より、癌遺伝子パネルは多くの胃癌患者の治療に有益な情報を提供できると考えられた。

また、癌遺伝子パネルで同定された遺伝子異常を基に、207 例を TCGA のサブタイプに分類すると、9 検体が EBV サブタイプ、17 検体が MSI サブタイプ、119 検体が CIN サブタイプ、62 検体が GS サブタイプに分類された。このサブタイプ分類間における頻度の高い Actionable gene の異常に着目すると、特定のサブタイプ集中しているのではなく、広く分布していることが明らかとなった。この結果から、TCGA のサブタイプ分類は治療選択の指標としては不十分であると考えられた。

TCGA サブタイプよりも治療に直結する新たな分類を同定するため、69 の Actionable gene の異常に基づいたクラスター解析を行った。この解析により *ERBB2*、*ATM*、*BRCA2*、*CDKN2A/2B*、*KRAS* の異常で特徴づけられるクラスターが同定された。例えば *ERBB2* のクラスターに該当する腫瘍に対しては抗 HER2 療法が、*CDKN2A/2B* のクラスターでは CDK 阻害剤などが有効であると予想される。この結果から、Actionable gene の異常に基づいた分類は胃癌における分子標的治療の最適化をもたらす可能性があると考えられた。

HER2 陽性胃癌に併存する遺伝子異常

胃癌において trastuzumab の有効性が証明されたが、HER2 過剰発現を認める患者のうち約 4 割は治療効果を認めないことが明らかにされている⁷⁾。近年の基礎研究により、trastuzumab 抵抗性には、HER2 の下流や周辺のシグナル経路に

関わる遺伝子の異常が関与していることが明らかにされてきた⁸⁾。本研究では、HER2 陽性胃癌に併存する遺伝子異常を明らかにすることを目的とした。癌遺伝子解析パネルによる遺伝子解析を施行した 207 例のうち臨床検査として免疫組織化学染色 (IHC) や FISH 法により HER2 発現が確認されている 123 例を対象とした。IHC にて 3+、または IHC にて 2+ かつ FISH による *ERBB2* 増幅を認めた場合を HER2 陽性と定義した。癌遺伝子パネルによる *ERBB2* 増幅または臨床検査で HER2 陽性であった 25 例について *ERBB2* 増幅に併存する遺伝子異常を検討した。16 例 (64%) に HER2 下流もしくは周辺のシグナル経路に何らかの遺伝子異常を認めた。一方 9 例 (36%) では、これらの経路に異常は認められず、trastuzumab などの抗 HER2 療法の治療効果が高いことが予想された。その中の 1 例は、傍大動脈リンパ節転移と肝転移を伴う切除不能進行胃癌に対する trastuzumab 療法が著効し、根治的な conversion surgery を施行された症例であった。癌遺伝子パネルにより HER2 陽性胃癌に併存する遺伝子異常を包括的に評価することは、trastuzumab 治療最適化の一助となる可能性があると考えられた。

家族集積性のある胃癌の検討

胃癌の 5% は遺伝性腫瘍症候群に関連して発症することが明らかにされている。家族性乳癌卵巣癌症候群は *BRCA1* または *BRCA2* (*BRCA1/2*) の胚細胞性変異を原因遺伝子とした遺伝性腫瘍症候群の 1 つであり、胃癌発症リスクにも関与していることが報告されている。今回家族性胃癌の基準を満たす家系の胃癌患者から *BRCA1/2* 胚細胞性遺伝子変異を同定した。*BRCA1/2* の胚細胞性変異は家族性胃癌の原因の一つである可能性がある。臨床検査として癌遺伝子パネルを応用するためには、遺伝カウンセリング体制の整備が必要不可欠であると考えられる。

ま と め

癌遺伝子パネルにより胃癌患者の約68%に治療に関連した遺伝子異常を同定することができる。この異常を基にした胃癌の新たな分類は、胃癌のPrecision medicine 発展のために有用な情報を提供する。癌遺伝子パネルは一度に多数の遺伝子異常を包括的に評価することができるため、trastuzumabなどの分子標的治療の効果予測と患者選択の一助となる。また、癌遺伝子パネルの臨床応用を想定した場合、解析結果を正しく理解し患者へ伝えるためには、遺伝カウンセリングが重要である。

文 献

- 1) Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010.
- 2) Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al: Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND) : A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 490-499, 2013.
- 3) Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Frances A, Okines C, et al: Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3) : A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 481-489, 2013.
- 4) Ohtsu a, Ajani J a, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al: Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 31: 3935-3943, 2013.
- 5) Cunningham D, Tebbutt N, Davidenko I, Murad A, Al-Batran S, Ilson D et al: Phase III, randomized, double blind, multicenter, placebo (P) controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastro-oesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 33 (15 Suppl) : 4000, 2015.
- 6) The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202-209, 2014.
- 7) Yi JH, Kang JH, Hwang IG, Ahn HK, Baek HJ, Lee S II, et al: A Retrospective Analysis for Patients with HER2-Positive Gastric Cancer Who Were Treated with Trastuzumab-Based Chemotherapy: In the Perspectives of Ethnicity and Histology. *Cancer Res Treat* 48: 553-560, 2016.
- 8) Mohd MSN, Crown J and Hennessy BT: Overcoming resistance and restoring sensitivity to HER2-targeted therapies in breast cancer. *Ann Oncol* 23: 3007-3016, 2012.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer. Version 1, 2017.