



日本医科大学
NIPPON MEDICAL SCHOOL



新潟大学



平成22年6月24日

東北大学大学院医学系研究科
宮城県立がんセンター
埼玉医科大学
北海道大学
日本医科大学
新潟大学
弘前大学

遺伝子診断を基にした肺癌の個別化分子標的治療を確立

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野の貫和敏博教授らの研究グループは、進行した非小細胞肺癌^{注1}の一部で認められる EGFR 遺伝子活性型変異^{注2}を治療前に同定することで、分子標的薬 gefitinib^{注3}（イレッサ、アストラゼネカ社）を用いた新たな治療法が、従来の抗癌剤を用いた化学療法を大きく上回る治療効果をもたらすことを証明しました。この成果は学術誌「The New England Journal of Medicine」（6月24日号；日本時間6月25日発行）に掲載されます。

我が国における癌死因のトップである肺癌の中で、約80%は非小細胞肺癌に分類されますが、手術が出来ない状態まで進行した患者さんでは、従来の抗癌剤を用いても平均で約1年程度の生存期間しか得られませんでした。近年登場した EGFR 阻害薬^{注3}と呼ばれる新たな肺癌治療薬イレッサが、EGFR 遺伝子変異を有する一部の非小細胞肺癌に対して特に有効との先行研究をふまえ、貫和教授らを中心とした北東日本研究機構（North East Japan Study Group (NEJSG)）は、本遺伝子変異の有無を同グループが開発した高感度法^{注4}で事前に同定し、変異があった患者さんのみ230例を対象として、イレッサを初回から用いる治療と従来どおりの化学療法とを比較する大規模な臨床試験を行いました。

その結果、イレッサを初めから用いた群では、肺癌が増悪するまでの期間が化学療法群の2倍にまで延長し（図1）、患者さんの生活の質（quality of life）も明らかに優れていることが判明しました。副作用については、イレッサ群で間質性肺炎のため1名（1%）が亡くなりましたが、総じて重い副作用の頻度は化学療法群よりイレッサ群で低いことが示されました。イレッサ群の患者さんの生存期間は平均2年半以上にも及び従来の治療成績（約1年）を大きく上回るものでした。一方、化学療法を最初に用いた群でも、次の治療としてイレッサを用いることで、やはり平均2年近い生存期間が得られました（図2）。EGFR 遺伝子変異を有する肺癌患者さんでは EGFR 阻害剤による治療は極めて有用であることが明らかとなりましたが、特に日本では女性の肺癌患者さんの約3分の2に相当する多数が本遺伝子変異を有する点でも重要です。

本研究により、EGFR 遺伝子変異の結果に基づいてイレッサを初回から用いる個別化治療が、進行非小細胞肺癌の新たな標準療法として確立したといえます。英国においては、一時承認に難色が示されたものを、本研究のもととなった臨床データを英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical

【用語説明】

- 1) 非小細胞肺癌： 肺癌全体の約 80%を占め、病理学的な分類における「小細胞癌以外」の腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌などが該当する。近年は喫煙との関連性が低いとされる腺癌の割合が増加傾向にあり、女性の肺癌の大部分は腺癌である。
- 2) EGFR 遺伝子変異： 遺伝子を構成する DNA に変異が起こると、遺伝子が元の機能を失ったり、新たな機能を獲得したりする場合がある。これを遺伝子変異という。一部の癌では、ごく少数の遺伝子変異が癌の発生に大きな役割を果たしている。肺癌で見られる EGFR 遺伝子変異はその典型例である。培養細胞を用いた研究で、EGFR 遺伝子変異をもつ肺癌では、癌細胞が生存・増殖するために変異 EGFR 遺伝子が必要であり、変異 EGFR 遺伝子を gefitinib (イレッサ) で抑えると癌細胞が死滅することが示されている。本研究は、基礎医学で得られたこの結果を実際の臨床に応用し、それが有効な肺癌治療になることを示したものである。
- 3) 分子標的薬、EGFR 阻害薬： 薬剤にはそれぞれ作用機序が存在するが、なかでも疾患の鍵となる重要な蛋白質にピンポイントで作用する薬剤を分子標的薬といい、抗体製剤や小分子阻害剤などがある。EGFR 阻害薬とは、EGF 受容体の一部であるリン酸化酵素を阻害し、細胞内シグナルを遮断するキナゾリン系薬剤であり、代表的なものとして gefitinib (イレッサ), erlotinib (タルセバ) がある。2004 年、肺腺癌細胞では高率に、しかも我々アジア人に多く、EGFR 受容体遺伝子に変異しており、それが原因で細胞が癌化している事実が見いだされた。EGFR 阻害薬は変異蛋白に親和度が強く、変異陽性者が経口服用すると短期間で肺癌細胞が死滅し、「スーパーレスポンドー」と称される従来の抗癌剤では考えられなかった劇的な効果を示す。EGFR 遺伝子変異陽性患者を選択し、それらの患者に gefitinib を用いることで有効な肺癌治療が行えると予想されていたが、厳密な臨床試験で確認されていなかった。本研究は、ランダム化大規模前向き臨床試験でこれを確認したものである。
- 4) 高感度法、高感度 EGFR 変異検査法： Gefitinib (イレッサ) が有効な患者を見つけるには、患者の肺癌細胞に EGFR 遺伝子変異があることを確認する必要がある。肺癌は体の奥深くにあるため、気管支鏡を用いても少数の肺癌細胞しか取れないことが多い。EGFR 遺伝子変異をごく少数の肺癌細胞から検出する手法が臨床応用には不可欠である。高感度法はこれを実現するために開発されたもので、肺癌の診断を行うための検体の一部を用いて、患者に新たな身体的負担をかけずに EGFR 遺伝子変異を調べることが可能になった。本研究は高感度法を用いて行われている。

【論文題目】

“Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR”

M Maemondo, A Inoue, K Kobayashi, S Sugawara, S Oizumi, H Isobe, A Gemma, M Harada, H Yoshizawa, I Kinoshita, Y Fujita, S Okinaga, H Hirano, K Yoshimori, T Harada, T Ogura, M Ando, H Miyazawa, T Tanaka, Y Saijo, K Hagiwara, S Morita, and T Nukiwa.

The New England Journal of Medicine.

(日本語訳: “EGFR 遺伝子活性型変異のある非小細胞肺癌へのゲフィニチブと化学療法”)

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野
教授 貫和 敏博
電話番号：022-717-8534
Eメール：toshinkw@idac.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科広報室
長神 風二
電話番号：022-717-7891
ファックス：022-717-8187
Eメール：f-nagami@mail.tains.tohoku.ac.jp