

研究課題の名称

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における EGFR-TKI の耐性メカニズムを明らかにする研究

研究の目的及び意義

目的及び意義並びにその科学的合理性の根拠

[目的]

アファチニブの耐性因子の候補となりうる遺伝子およびタンパク質の異常を同定し、第一世代 EGFR-TKI との耐性因子の違いについて検討する。

[背景]

肺癌患者数は増加傾向であり、本邦での肺癌の年間死亡者数は 73,838 人(2016 年)と悪性新生物の部位別死亡数では第一位であり、肺癌の 5 年生存率は全病期でも 60%弱程度、遠隔転移を伴う進行肺癌では 20%程度と、他の癌と比較しても依然として厳しい状態である。肺癌の 80-85% を占める非小細胞肺癌においては、60-70%は手術や根治的放射線治療の適応とならない進行状態で診断されることから、化学療法の治療成績の向上が求められている。

非小細胞肺癌の一部では EGFR チロシンキナーゼ部位をはじめとするドライバー遺伝子の変異を有していることが知られており、分子標的薬剤の登場によって非小細胞肺癌の治療は大きな進歩を遂げるようになった。2004 年に上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor;EGFR) 遺伝子の活性化変異が EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)の効果予測因子であることが明らかとなり、第一世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブが、従来の標準治療であったプラチナ製剤を含む併用化学療法との EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対して行われた第三相無作為比較臨床試験において、有意に無増悪生存期間を延長したことから、現在 EGFR-TKI が第一選択薬とされている。以後多くの試験で EGFR-TKI の従来の標準化学療法に対する優越性が示されている。

2013 年には不可逆的 ErbB family blocker として開発された第二世代 EGFR-TKI であるアファチニブの海外第Ⅲ相試験(LUX-LUNG 3)が報告され、主要評価項目である無増悪生存期間をアファチニブ群が 11.1 か月と、シスプラチン/ペメトレキセド併用療法群の 6.9 か月に対し有意に延長しており(HR:0.47, p<0.01)標準化学療法に対するアファチニブの優越性が示された。また、LUX-LUNG 6 との統合解析の結果、exon19 欠損変異を有する症例では、アファチニブ投与群において全生存期間の延長も示されている。

現時点でいずれかの薬剤を選択するだけの明確な根拠はないものの、EGFR-TKI によって良好な治療成績が得られるようになった。一方、問題となるのが耐性獲得であり、奏効例であってもほぼすべて

の症例で見られることから、耐性克服が EGFR-TKI による治療を行う上で重要な課題として挙げられるようになってきている。2005 年には第一世代 EGFR-TKI に対する獲得耐性の機序として exon20 の点変異(T790M)が同定され、第一世代 EGFR-TKI 耐性腫瘍の約半数で T790M が認められたとの報告もある。T790M 陽性肺癌症例に対しては第三世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブの有効性と安全性が海外第二相試験(AURA2)で示されており、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における長期間の病勢コントロールが可能となってきている。

アファチニブの耐性獲得機序については研究が進められているが、現時点では報告が少なく、詳細はまだ解明されていない。アファチニブは ErbB Family を広範囲かつ不可逆的に阻害することが特徴的とされ、耐性変異の一つである T790M 変異陽性細胞株においても増殖抑制効果が示される一方、これらの特徴が臨床においてどのような効果をもたらしているかを示すことができていないのが現状である。しかしながら、基礎研究の結果からはゲフィチニブやエルロチニ

ブといった第一世代 EGFR-TKI と比較し耐性獲得までの期間や耐性獲得機序の違いがみられる可能性が示唆されることから、アファチニブの耐性メカニズムの解明によって治療選択の幅が広がることや、耐性獲得後を見据えた治療戦略の構築が可能になると考えられる。

近年、次世代シーケンサーによる肺癌のゲノム解析が進んでおり、臨床における運用を目指し国立がん研究センターを中心に大規模臨床試験が行われている。高速シーケンサーを用いたターゲットキャプチャーによるゲノムシーケンスは、EGFR、EML4-ALK、RET 融合遺伝子等の既知のドライバー変異だけでなく、比較的マイナーな遺伝子変異についても、幅広く、効率的に検索することが可能となっており、ドライバー遺伝子変異の同定において有力な手段である。

ゲノムの機能的な翻訳産物であるプロテオームを調べることで、ゲノム解析では調べることができないタンパク質の発現量・翻訳後修飾の異常を同定することが出来る。質量分析を用いた高感度のタンパク質同定実験に加え、網羅的 in vitro kinase assay によって、リン酸化酵素の発現および活性に関する異常を調べることが可能であり、リン酸化酵素に変異のある疾患の研究においてプロテオーム解析は有力な手段である。

本研究では EGFR-TKIs 特にアファチニブの耐性獲得機序、それを予測できるバイオマーカーを探索する。そのためのアプローチとして、次世代シーケンサーを用いた広範囲の遺伝子解析とプロテオーム解析によるタンパク質の網羅的な解析を行う。

研究対象者の選定方針

実施計画書 P. 4 の 5 研究対象者の選定方針に従い登録基準を満たし、除外基準に該当しない患者を対象とし、P. 8 の 15 インフォームド・コンセントを受ける手続き等に記載されていることを遵守し、被験者の自由意思で文書同意により参加の同意を得る。

研究予定期間登録期間承認日（2020 年 4 月 26 日）から西暦 2021 年 5 月 31 日まで