

## がんゲノム、コンパニオンバイオマーカー

本田 一文

日本医科大学大学院医学研究科 生体機能制御学分野

2015 年オバマ米国大統領は一般教書演説の中で、米国が今後推進していく医療として「precision medicine（精密医療）」を掲げた。次世代シーケンサーの開発によるヒト全遺伝子配列の解読の迅速化と相まって、がん発症の原因となるドライバー遺伝子の探索研究と、がん患者個人が持つドライバー遺伝子を特定することで、各患者個人に最適な医療を提供する「がんゲノム医療」が加速化されている。我国でも 2019 年 6 月から次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査が保険収載された。第 3 期がん対策推進基本計画には、「がん医療の充実」の分野別施策にがんゲノム医療が記載され、医療機関の連携体制の構築が開始された。現在、抗ヒト EGFR 阻害モノクローナル抗体（セツキシマブ）が頭頸部がんの分子標的薬として保険収載されている。*RAS* 遺伝子変異を持つ大腸がんでは標準治療に対して全生存期間の延長が確認できなかったことから(1, 2)、大腸がんに関しては「*RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・大腸がん」と限定されているが、頭頸部がんに関しては抗 EGFR 阻害モノクローナル抗体使用に関してコンパニオン診断法は確立されておらず、*RAS* 遺伝子変異を確認する必要はない。またがん免疫療法として免疫チェックポイント阻害剤の一種である抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体（ペンプロリズマブ）が高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有するがんで適応されている。しかしながらペンプロリズマブはそもそも「再発または遠隔転移を有する頭頸部がん(3)」に適応することから、頭頸部がんではがんゲノムプロファイルを確認する必要はない。さらに、*NTRAK1/2/3* 融合遺伝子がある固形がんに対してエヌトレクチニブ(4)、ラロトレクチニブ(5)が承認されている。そのため、頭頸部領域でがんゲノム診断により保険適応内で治療指針を追加できるのは *NTRAK* 融合遺伝子に対する薬剤のみとなり、頭頸部がん・口腔がん領域でのがんゲノムコンパニオン診断の効果としては限定的である。一方でゲノムプロファイル検査から保険適応のないがん治療に関連する遺伝子変異が発見された場合は臨床治験への参加や患者申し出療法により分子標的治療が実施されるケースも 1-2 割程度存在する。そのためには、がん遺伝子パネル検査で得られた結果が臨床上どのような意義を持つか医学的に解釈するエキスパートパネルが必須となる。歯科医師が口腔がん治療の専門家としてがんゲノム医療を実践するためには、がん薬物療法学、遺伝医学、遺伝子カウンセリング、病理学、分子診断学、ゲノム医学、次世代シーケンサー等を使った膨大なオミクス解析データを扱うバイオインフォマティクスに精通した研究者やそれを理解する臨床医を歯学界でも積極的に育成していく必要がある。

我国に比較してゲノム研究で先行している米国では、大規模なプロテオームとゲノム解析を統合したプロテオゲノミクスによるがんの分子基盤の理解を促進するための国家的な取り組み CPTAC (Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium) が、米国国立がん研究所の主導で 2011 年にスタートした(6-9)。同様に国際がんプロテオゲノムコンソーシアム (ICPC: International Cancer Proteogenome Consortium) では、10 カ国以上の国が協力してそれぞれの国の集団で診断されるがんを研究することでがん精密医療を向上させ、収集したデータを世界中の科学者や医師と共有することを目指している。今後はゲノム研究だけでなく大規模なタンパク質や代謝物を網羅的に

解析するマルチオミクス解析がグローバルに展開されていく可能性が高い。口腔がんや唾液腺がんは、希少がんに分類される。歯科医学研究におけるがんゲノム研究を加速化するためには、がんゲノム医療プロファイル事業に参加するだけでなく、基礎研究者や口腔がん・唾液腺がんを扱う歯科口腔外科診療科の臨床医が協力しながら、ゲノム研究と合わせて大規模なプロテオームやメタボローム研究を実施できるように全国歯学部や医学部歯科口腔外科講座が連携し、口腔がんの臨床材料や情報をレジストリするプログラムが必要であり、それを推進するタスクフォースの整備を考慮すべきである。さらに、CPTAC や ICPC と連携することで、希少疾患である口腔がんの生物学的な本態解明、革新的な予防法・診断法や治療法を創出することが急務である。昨今、がんから漏出する核酸やタンパク質、末梢循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells) を利用してがんの病態を診断するリキッドバイオプシー技術も注目を集めている。口腔がんの血液、唾液などを診断するリキッドバイオプシー研究にも注力していくべきである。

利益相反 なし

#### 参考文献

- [1] Van Cutsem E et al. J Clin Oncol. 29(15):2011-9, 2011 (IF:44.54 被引用回数 2002)
- [2] Van Cutsem E et al. J Clin Oncol.;33(7):692-700, 2015(IF: 44.54 被引用回数 684)
- [3] Burtneess B et al. Lancet.;394(10212):1915-28, 2019 (IF:202.73 被引用回数 710)
- [4] Doebele RC et al. Lancet Oncol.;21(2):271-82, 2020(IF:54.43 被引用回数 390)
- [5] Drilon A et al. N Engl J Med. 378(8):731-9, 2018 (IF:91.24 被引用回数 1347)
- [6] Ellis MJ et al.Cancer Discov.;3(10):1108-12,2013 (IF:39.37 被引用回数 169)
- [7] Cao L et al. Cell. 184(19):5031-52 e26, 2021 (IF:41.58 被引用回数 0)
- [8] Rodriguez H et al. Cell.184(7):1661-70, 2021 (IF: 41.58 被引用回数 12)
- [9] Huang C et al. Cancer Cell. 39(3):361-79 e16, 2021 (IF:31.74 被引用回数 26)