

# 肺癌における効果予測 バイオマーカー



GLOBAL LUNG CANCER  
COALITION

**効果予測バイオマーカーは、癌細胞の微視的特性の一つであり、癌専門医はこれを利用して、一部の癌に対する最も効果的な治療法を選択することが可能になります。**

意外に思うかもしれませんが、これと似たものが私たちの日常生活でも用いられています。私たちは、生物学的な体質上の、目に見える類似点や相違点（マーカー）を用いて判断します。例えば、色白で赤毛の人は、色黒の人と比べて、同じ期間だけ太陽の光を浴びても、日焼けのリスクが高くなります。色白の肌は日焼けリスクの効果予測マーカーであり、私たちの目に見えるものであると言えます。この情報を用いて（目に見える色白の肌）、日焼けを防ぐことができます。

私たちにはこのような違いがたくさんあります。肺癌細胞にも違いがあります。こうした違いには、顕微鏡下でしか見ることができないものもあります。何十年という間、こうした目に見える違いでしか、ある種類の腫瘍（すなわち肺癌）を別のものと見分けることができませんでした。治療法の改善には貢献したものの、このアプローチは精度に乏しく、治療の個別化という、患者一人一人を最適な治療法とマッチングさせるという我々の目標には至りませんでした。今回、嬉しいことに、これまでよりもさらに小さな違いを検出できるようになったことで、この目標を前に進めることができるようになりました。

**私たちの知識は、特にこの15年間で、以下の4つの重要な点において、飛躍的に躍進しました。**

• まず初めに、通常の顕微鏡下では、腫瘍細胞はどれも同じに見えます。これに対して、私たちは、腫瘍細胞の成長と増殖を引き起こす可能性があることが分かっている一部の腫瘍細胞上にあるさらに小さな分子を検出することが可能になりました。

この分子とはタンパク質です。タンパク質は、体の中で重要な役割を果たし、細胞内の機能の大部分に関与しており、体の組織や臓器の構造、機能、調節に不可欠です。

• 次の大きな躍進は、これらの癌を促進するタンパク質が、すべての細胞の構成要素であるDNAに変化が見られる細胞にのみ存在することを解明したことでした。DNAは、体にタンパク質の合成方法を伝える固有で再現可能な配列、すなわちコードで結合されています。これはレシピ本に少し似ています。細胞内の消耗した組織や構造を生成したり交換するには、これらのコードが必要です。

DNAコードに変化が生じた場合、その原因は不明で、構成要素が異なる順序で相互にリンクし、細胞が異常なタンパク質を生成し始めると考えられます。日夜何年にもわたってDNAコードをコピーし、細胞の構築と複製を行うことは、それ自体が複雑なプロセスであり、特にこうした暴露やその他の原因によりエラーが生じることがあります。

• バイオマーカーと呼ばれる試験は、癌細胞のDNAにおけるこうした重要な変化の一部を同定することができるように開発され、現在では臨床現場で日常的に使用されるようになりました。

• 最後の重要なステップは、これらのDNA変化によって生じる異常なタンパク質に焦点を当てたさまざまな新薬治療でした。コードさえわかれば、最適な治療を行うことができるようになります。

• 腫瘍細胞DNAの変化は突然変異と呼ばれます。これらの変異は、ある種の肺癌腫瘍細胞を別の細胞と見分ける手がかりとなることから、バイオマーカーになります。

• 重要なのは、これらが腫瘍が今後取り得る行動と最良の治療法に関する情報を提供してくれる効果予測バイオマーカーであるということです。

• 腫瘍のDNAコードは、正常な組織よりもはるかに不安定です。治療中に、腫瘍DNAがさらに変化することも考えられます。

• 重要なのは、これらが腫瘍が今後取り得る行動と最良の治療法に関する情報を提供してくれる効果予測バイオマーカーであるということです。

• 腫瘍のDNAコードは、正常な組織よりもはるかに不安定です。治療中に、腫瘍DNAがさらに変化することも考えられます。このため、主治医らは、あなたが現在受けている治療が最適であること、あるいは別の治療法により高い効果が得られる可能性があることを確認するため、腫瘍組織のサンプル（生検）を別途採取し、DNAの再検査を行うことも検討します。

肺癌には様々な種類があります。肺癌には主に、非小細胞肺癌（NSCLC）と小細胞肺癌（SCLC）という2種類があります。このうち最も多く見られるのがNSCLCです。

### 非小細胞肺癌

NSCLCは以下の3つのタイプに分けられます：

• **腺癌**は女性でやや多く、45歳未満の患者では最も一般的な肺癌であり、NSCLCの全症例の約50%に見られます。肺野部に多く認められ、特定の種類の細胞から発生し、粘液を生成して慢性咳を引き起こすことがあります。

• **大細胞がん**このタイプの肺癌は増殖が非常に早く、太い気道に発生する頻度が高い癌です。初期に肺の外へ転移する傾向があります。

• **扁平上皮がん**は英国で最も一般的な原発性肺癌であり、多くは中央の大きな気道で発生します。

バイオマーカー	NSCLC腺がんの推定頻度
<b>EGFR感作</b>	<b>15%</b>
EGFR その他	2%
<b>KRAS</b>	<b>25%</b>
ALK	7%
<b>HER2</b>	<b>2%</b>
BRAF V600E	2%
<b>BRAF その他</b>	<b>1%</b>
ROS1	2%
<b>RET</b>	<b>2%</b>
NTRK1	0~5%
<b>MET</b>	<b>3%</b>
MAP2K1	0~5%
<b>PIK3CA</b>	<b>1%</b>
NRAS	0~5%
<b>変異が1つ以上</b>	<b>3%</b>
不明	31%

以下を参照：Hirsch F, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. Lancet. Vol 388. September 3, 2016

新たなNSCLCバイオマーカーは次々と明らかになっていますが、現時点で最も一般的なバイオマーカーは次のとおりです。

### EGFR

EGFR遺伝子は細胞表面上に存在し、細胞の増殖と分裂を促すタンパク質を産生します。NSCLC細胞の中には、このタンパク質が過剰に存在するため、通常より速く増殖するものがあります。このような変異は、アジア人、女性、非喫煙者に多く見られます。

### ALK fusions

この変異は、2つの遺伝子（EML4およびALKなど）が融合し、ALK腫瘍遺伝子の活性が増大したときに発生します。その大半が若者（通常55歳以下）および喫煙未経験者に認められます。

### MET

MET遺伝子にはいくつかのタイプがありますが、喫煙未経験者よりも、現在喫煙習慣がある人や、過去に喫煙習慣があった人に見られます。

### RET

RETの融合は、2つの異なる遺伝子の一部を結合し、融合遺伝子を形成することで起こります。融合遺伝子とこれらに由来する融合タンパク質は、一部の種類の癌の発生を引き起こすと考えられます。この遺伝子変異は、親から子へと引き継がれます。この遺伝子を有する人の近親者は、遺伝子の有無を調べる検査を受けることができます。

### ROS1

ROS1遺伝子と2番目の遺伝子が分解されて結合すると、ALK融合のようなROS1融合が形成されません。

### KRAS

KRAS遺伝子変異は、喫煙者に多く見られます。

### NTRK

NTRK融合は、NTRK遺伝子の一部と、別の遺伝子の一部が融合あるいは結合して、細胞増殖や癌を引き起こす場合に、形成されます。NTRK遺伝子融合を有する可能性が高い患者のタイプというものはありません。

## BRAF

この変異は、化学シグナルを細胞内部に伝えるタンパク質を作る指示を出します。癌性腫瘍では、このシグナルによって、細胞の分裂と癌細胞の増殖が引き起こされると考えられています。男性よりも女性に多く見られ、現在または過去に喫煙習慣がある人に発生する傾向があります。

## PD-L1

身体の免疫系の機能の1つに、がん細胞などの損傷した細胞の破壊があります。しかし、癌細胞は時として何らかの方法により、免疫系が癌細胞を正常細胞とみなし攻撃対象としないよう錯覚させることがあります。これにより、癌細胞は増殖することが可能になります。これは、チェックポイントタンパク質と呼ばれるタンパク質を介して起こる方法の1つです。

PD-L1は正常組織の表面や健康な細胞に見られるものですが、一部の癌細胞は独自のPD-L1を発現することで成りすましているのです。これらの細胞はチェックポイントによって発見されないため、免疫系による攻撃を受けることがありません。検出されない癌細胞は、活動が低下したり停止することなく増殖し続けることができます。

免疫療法は癌免疫学（IO）とも呼ばれ、免疫系を再活性化することで異常な癌細胞を認識し攻撃する、NSCLCを対象とした治療法の一つです。

PD-L1 発現	NSCLC 腺がんの推定頻度
	<b>33% : 腫瘍比率スコア (TPS) が50%以上</b>
	30% : 1~49% TPS
	<b>37% : TPSが1%未満</b>

以下を参照：The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. Author Keith M Kerr et al <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

## 小細胞肺癌

このタイプの肺癌は厚みのある腫瘍を形成する小さな円形細胞から構成されており、通常太い気道で発生します。細胞の再生と増殖速度が非常に早く、体内のリンパ節やその他の臓器に転移するおそれがあります。

SCLCでは、治療計画の指針となるバイオマーカーはまだありませんが、この分野の研究が進むれば、この状況は変わっていくと考えられます。

## 患者さんそれぞれの肺癌バイオマーカーを特定することの有用性

薬物治療の開発は常に進歩しており、今後、肺癌患者の新たな臨床試験と治療の選択肢が得られることが期待できます。それぞれの薬剤は、開発の対象となった遺伝子変異に対してのみ効果を発揮すると考えられています。どの治療があなたにとって最適な治療であるか、担当医からアドバイスがあります。

バイオマーカーを検出する検査はさまざまで、検査のガイドラインは国によって異なり、場合によっては病院間でも異なります。

一部の国では、NSCLC患者が一般的に受ける検査に遺伝子変異検査が組み込まれているため、医師は特定の薬剤や新薬の臨床試験の有効性を確認することができます。医療従事者の方々には、既知の変異に対して検査を実施し、対象治療薬または臨床試験の対象となるかを確認することを、強く推奨されます。



GLOBAL LUNG CANCER  
COALITION

肺癌における効果予測バイオマーカー。

© Global Lung Cancer Coalition  
[www.lungcancercoalition.org](http://www.lungcancercoalition.org)

この情報リーフレットは、Global Lung Cancer Coalition (GLCC) 事務局によって作成され、肺癌専門医による監修を受けています。お住まいの国で利用可能なサポートおよび情報サービスに関する詳細は、[www.lungcancercoalition.org](http://www.lungcancercoalition.org) Version 1.0-March 2022を参照してください。