

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発」  
(小細胞肺癌の全ゲノム網羅的解析による治療標的の探索)
2. 研究開発代表者：後藤功一 (国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科)
3. 研究開発の成果

【A. 研究目的】本研究は、難治性疾患の一つである小細胞肺癌を対象として、網羅的な遺伝子解析を実施し新たな治療標的を発見することにより、新しい分子標的治療法を開発することを目的とする。

【B. 研究方法・研究成果】小細胞肺癌外科切除例 51 例で全エクソン解析を行い、うち 47 例でコピー数解析を行った。次に小細胞肺癌進行例 126 例において 244 個の候補遺伝子による標的遺伝子解析を実施し、日本人小細胞肺癌遺伝子変異の全体像を把握した。これら網羅的な遺伝子解析の結果、小細胞肺癌において、TP53、RB1、MYC ファミリーなど既報の遺伝子に加え、新たに複数の症例で重複して異常が検出される遺伝子群を抽出し、新規治療標的候補である PI3K/AKT/mTOR 経路を同定した。PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異は、既知のドライバー遺伝子：MYC family と相互排他的傾向を認めたため、小細胞肺癌の発生への関連が示唆された。また小細胞肺癌由来細胞株を用いて PI3K/mTOR 阻害剤の効果を *in vitro* で検証したところ、PI3K/AKT/mTOR 経路に活性型変異を有する細胞株で高感受性であったため、有望な新規治療標的と考えられた。126 例の小細胞肺癌進行例のうち、PI3K/AKT/mTOR 経路を構成する 9 遺伝子に変異を認めたのは 17 例 (13%) であった。また小細胞肺癌進行例 126 例で疫学情報の収集を行った結果、PI3K/AKT/mTOR 経路に変異を有する進行小細胞肺癌は、変異を有さない進行小細胞肺癌と比較して予後不良な傾向にあることが示された。更に PI3K/AKT/mTOR 経路の治療標的としての有用性につき、より深い生物学的な意味づけを行うために代謝解析を行った。PI3K/mTOR 阻害剤に感受性の高い細胞株 2 株を用いて、核酸代謝に関連した代謝経路 (=代謝経路 A) を促進する薬剤を加え、PI3K/mTOR 阻害剤の感受性の変化を検証した。薬剤を付加することにより、PI3K/mTOR 阻害剤の感受性が低下することが示されたため、小細胞肺癌において代謝経路 A の活性化が PI3K/mTOR 阻害剤の耐性に関与している可能性が示唆された。本研究で得られた治療標的候補を臨床応用するために「PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子異常を有する小細胞肺癌を対象とした未承認 PI3K/mTOR 阻害剤 (Gedatolisib) の第 II 相試験」(革新的がん医療実用化研究事業：H26 革新的がん一般 110) を計画し、平成 28 年 3 月より医師主導治験を開始した。

【C. 考察】これまで小細胞肺癌に対する分子標的治療の有効性は示されていなかったが、本研究により新規治療標的の候補の同定に成功し、研究目的は達成された。また、本研究で発見した新規治療標的 PI3K/AKT/mTOR 経路に対して「PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子異常を有する小細胞肺癌を対象とした未承認 PI3K/mTOR 阻害剤 (Gedatolisib) の第 II 相試験」を開始するに至ったため、臨床への橋渡し研究としても成果を果した。更に、本研究で得られた遺伝子変異情報を公的データベースに登録することにより、今後の小細胞肺癌の治療開発に利用できる体制も構築した。本研究を契機に、小細胞肺癌においては日本で初めて全国規模の遺伝子スクリーニング体制 (LC-SCRUM-Japan) を確立することが出来たのも大きな成果と考えられる。

【D. 結論】難治性疾患の小細胞肺癌を対象として、外科切除例と進行例の両方で網羅的な遺伝子解析を実施し、新規治療標的を同定した。新規治療標的である「PI3K/AKT/mTOR 経路」に変異を有する小細胞肺癌を対象として、平成 28 年 3 月より未承認 PI3K/mTOR 阻害剤 (Gedatolisib) の第 II 相試験を開始している。