

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」
(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)
2. 研究開発代表者： 山本 昇 (国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 先端医療科)
3. 研究開発の成果

(1) Exceptional Responder 症例の抽出

本研究は平成 27 年 1 月 6 日に施設内研究倫理審査委員会の承認が得られ、同年 1 月 8 日より研究を開始した。平成 28 年 3 月 28 日、現在、34 例の Exceptional Responder を抽出・集積した。その内訳は、肺がん 24 例、小児がん 5 例 (肝芽腫 4 例、腎芽腫 1 例)、肉腫 2 例、胃がん 1 例、子宮がん 1 例、膝がん 1 例、その他 1 例で、小児がんの 5 例は、平成 27 年 6 月より新規参加施設として加わった神奈川県立こども医療センターからの症例であった。平成 27 年 12 月に北海道大学病院 (内科 I)、平成 28 年 2 月には大阪医科大学 (呼吸器内科) が新規参加施設として追加され、症例抽出・集積の準備を進めた。

(2) Exceptional Responder 症例の解析

集積された 34 症例のうち、これまでにクリニカルシーケンス、WES (whole exome sequencing)、WTS (whole transcriptome sequencing) を実施した症例は、各 14、6、9 例で、解析準備中の症例が各 2、11、7 例であった。8 例は、検体量が不十分にて解析を断念した。これまでに結果が判明している症例の中では、EGFR-チロシンキナーゼが奏効した EGFR 遺伝子変異陰性の肺がんにおいて、実地診療で用いられている EGFR 遺伝子変異検査では、検出されることのない部位における変異 (EGFR 702_708del, EGFR V693delins) が認められ、また、mTOR 阻害剤が奏効した肺扁平上皮がんでは、効果発現に関わる可能性のある mTOR R2408Q 変異が認められた。さらに、血管新生阻害剤が奏効した胞巣状軟部肉腫については、特徴的な遺伝子異常である ASPSCR1 が検出された。

(3) 標的分子の prevalence 解析、治療反応性との相関解析、機能解析

標的分子の解析準備中 (または進行中) の症例が存在するものの、pemetrexed が長期奏効した非小細胞肺癌 (腺がん) 8 例中、4 例において ROS1 遺伝子変異が検出された。本来、ROS1 遺伝子変異は、肺腺がんの 1% 程度に認められる希少遺伝子変異であるため、今回の pemetrexed 長期奏効例における何らかの関連性が期待される。このため、prevalence 解析、治療反応性との相関解析も進めた。

(4) 薬剤開発・治療開発への展開の検討

当初計画した本事項の検討について準備を進めた。今後、得られた遺伝子異常の結果によっては、薬剤開発・治療開発への詳細な検討が必要となる。