

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：未治療原発不明癌に対する次世代シーケンスを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う第 II 相試験
2. 研究開発代表者： 中川和彦（学校法人 近畿大学）
3. 研究開発の成果

本研究は、次世代シーケンシング(NGS: Next generation sequencing)を用いた遺伝子発現解析および変異/増幅解析により得られた情報により治療方針を決定する新しい治療戦略の臨床的有用性を評価する先進的な研究である。

原発不明癌とは、名前のごとく十分な検索を行ったにもかかわらず転移巣のみ指摘され、原発巣が不明のがんを総称して呼ばれている。頻度としては全癌症例のうち 3-5%くらい存在するとされ概して予後不良とされている。原発不明癌の治療の主体は化学療法となるが、現在までに大規模な化学療法の意義を問う比較第 III 相試験の報告は無く、この腫瘍に対する標準的治療法は存在していない。この理由として、原発不明癌とは微小に存在するが同定することが出来ない、様々な種類の原発巣を有するヘテロな疾患の集合体であるため、原発不明癌全体に対する標準的な化学療法が存在できない事が考えられる。

こうした問題点に対して昨今の分子生物学の進歩により腫瘍組織の遺伝子情報から原発が同定される可能性が示唆されている。現在までに最も積極的に開発されている手法としてはマイクロアレイ技術があり、特徴としては全ゲノムの未知の有用な遺伝子を探索出来る事が挙げられる。我々は既に「未治療原発不明癌に対する DNA チップを用いた原発巣推定に基づく治療効果の意義を問う無作為化第 II 相試験」を施行、症例集積を終了しており、2年の追跡期間を経て結果の公表を予定している。

一方で、この 10 年で多種のがんにおいて、悪性形質が単独もしくは少数の遺伝子変異や遺伝子異常などの遺伝子異常に依存している状態（Oncogene addiction）に対して、その少数の遺伝子異常に対して阻害作用を示す分子標的治療薬が有用である事が示されてきた。EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI などはその例である。こうした遺伝子変異や遺伝子増幅を検索する手段としては NGS の使用が挙げられる。

現在の画像診断技術に NGS を併用し、原発の同定およびがんの特異的な遺伝子異常（変異/増幅）の同定を試みる。現在、日常臨床において用いられている遺伝子変異や増幅(非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異、GIST における KIT 遺伝子変異、胃癌・乳癌における HER2 増幅、大腸癌における RAS 遺伝子変異)を同定し、これらの変異に対する治療戦略を原発不明がんにおいても用いる事が原発不明がんの治療成績向上に役立つかを検討する。また、同時に NGS を用いて約 150 個の原発特異的遺伝子シグネチャーおよび補正用リファレンス遺伝子を含む独自のパネルを用いた RNA-Seq を行うことで、極微量サンプルから再現性の高い遺伝子発現プロファイル解析を行う事で原発巣推定を行い、これを用いた治療戦略が原発不明癌に対する治療戦略として有用であるかどうかを検討するため、本臨床試験を計画した。

現在の進捗としては、自施設および他施設における臨床試験の倫理委員会承認手続きを行い、16 施設にて施設承認が得られた。順次症例登録が得られており、平成 27 年度においては 38 例の症例登録が行われた。当初、参加施設における実施計画書の倫理委員会承認に時間を要したために症例集積が遅延したが、下半期よりは月に 4~6 例の円滑な症例集積が行われた。報告すべき有害事象に関して、参加施設より提供を受け報告書式の作成および報告を実施した。また、参加施設等による合同会議を行い、参加施設担当者と情報交換を行う事で試験の問題点について抽出し、試験実施計画書等の改訂を行った。次年度はさらに参加施設が増加し、より多くの症例集積を達成する事で試験の完遂を目指す。