

## 平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 分野長 吉田 輝彦
研究開発課題名	ハーセプチンの心毒性副作用に関するゲノム研究

### 1. 研究開発の目的

がん細胞を特異的に攻撃し、正常細胞に対する毒性を軽減させることを目的に開発された分子標的治療薬の中には、EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤による肺障害や抗 HER2 モノクローナル抗体による心毒性のように、生命を脅かす非常に危険な毒性を生じ得る薬剤が存在する。一人ひとりのがん患者に対し、適切な薬剤を選択し、効果的かつ副作用の少ない安全な治療を提供することは、がん治療成績を向上させるためだけでなく、がん患者の QOL を向上させるためにも非常に重要である。網羅的ヒトゲノム解読技術が著しく向上し短時間でゲノム情報解析が可能となった現在、生殖細胞系列のゲノム情報を利用して副作用予測のためのバイオマーカーを開発することは、効果的で安全かつ経済的な抗がん剤の適正使用を促進するゲノム医療の実現において重要かつ喫緊の課題である。

抗 HER2 モノクローナル抗体「ハーセプチン」は、我が国では分子標的治療薬として 2001 年に販売開始となった抗がん剤である。乳がんの約 20-25% で過剰発現を示す Her-2 受容体を標的とした薬剤のため、正常組織に対する毒性が低いことが期待されていたが、投与症例の 2-7% に心毒性が発現することが判明した。生命を脅かす危険な毒性を回避するためのバイオマーカー開発が期待されてきたが、これまでのところ、ハーセプチン心毒性を予測可能にする実用的バイオマーカーは開発されていない。しかしハーセプチンは現在も多くのがん患者に使われており、今後も乳がんのみならず、胃がんなど Her2 を過剰発現する悪性腫瘍に対する治療薬として、多くのがん種に使われるものと考えられる。そのため、同薬剤による心毒性の発現を使用前に予測可能にし、がん患者の生命を脅かす副作用を回避するためのバイオマーカーを同定し、副作用予測診断システムを開発することは急務と考えられる。本研究では、ハーセプチン投与を受けた症例の中で、副作用（心毒性）を発現した症例の生殖細胞系列のゲノム情報を日本人のリファレンスゲノム配列やハーセプチンによる心毒性陰性症例と比較することで、心毒性と関係する遺伝的背景を探索し、さらに同定された複数の心毒性関連遺伝子情報（変異など）を組み合わせた副作用予測システムを構築することで、ゲノム医療の実現に向けてその成果を迅速に臨床現場で活用できる体制を構築することを目的とした。

### 2. 研究開発の概要

国立研究開発法人国立がん研究センターにおいて抗がん剤治療による副作用情報を含め、詳細な臨床情報を収集し、これらの情報を付随した臨床検体（正常組織由来ゲノム DNA）を用いて、国立大学法人東京大学医科学研究所及び国立研究開発法人理化学研究所と協力し、網羅的ゲノム解析によりハーセプチン副作用バイオマーカー探索を行った。また、集積されたハーセプチン心毒性などの副作用情報を含めた詳細な臨床情報と連結された豊富な臨床検体を用いて、国立大学法人東京大学医科学研究所及び国立研究開発法人理化学研究所と協力し、探索的な網羅的ゲノムシーケンス解析を行い、ハーセプチン心毒性を治療前に予測可能にする、実用的なバイオマーカーを同定し、候補となる遺伝子多型（変異）を組み合わせ臨床現場で活用できるゲノム診断システムの構築を行った。

### 3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

#### ・臨床情報・臨床検体の系統的収集

効率的な臨床情報の集積と検証用検体を含め追加臨床検体の収集を行った。臨床情報データベース作成のため、対象患者（ハーセプチン治療患者）の電子カルテ情報から解析に必要

な臨床情報を収集し、臨床検体の追加収集を行った。

・抗がん剤等の副作用を予測するゲノム情報の同定及び臨床検体の系統的収集

乳がん分子標的薬ハーセプチン治療による心毒性副作用と関連するゲノム多型情報を同定するため、ハーセプチンによる心毒性をきたした9症例から採取された正常組織を用いてDNA抽出を行い、サンプルの品質確認を行った。高品質なサンプルのみを用いて全エクソームシーケンス情報を用いてシーケンス情報を取得した。一方解析対象サンプルの詳細な臨床情報解析を行い、明らかに心毒性を示したサンプルのみを解析対象とした。データベース上の日本人集団におけるリファレンスゲノム配列をコントロールとして用い、アレル、優性遺伝、劣性遺伝形式にてFisherの正確検定を行った後、有意差上位20多型について再現性検証のためハーセプチン心毒性陰性症例268例を用いて、遺伝子多型(変異)のgenotypingを行った。

・プログラムの総合的推進

プログラムを円滑に推進するために本事業の総合的な管理を行った。研究の実施に当たっては、本プログラムのゲノム解析研究基盤である国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター及び国立大学法人東京大学医科学研究所と密に連携・調整・支援を図り、効果的・効率的に本事業を推進した。