

2. P53 など分子マーカーの解析は，臨床で意義があるか

秋 田 弘 俊

北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野

癌の分子生物学的研究の進歩によって，癌の発生，浸潤，転移のメカニズムが解明された。同時に，肺癌においても種々の遺伝子や分子の異常が明らかにされた！その成果は臨床的には，治療標的の探索・同定とともに，分子マーカーに応用されることが期待される。臨床試験でその有用性が証明され，実地臨床に供している分子マーカーは少ないが，proGRP のような例もある。また thyroid transcription factor 1 (TTF1) は，腺癌のうち肺癌と甲状腺癌で陽性であり，病理診断において腺癌の原発臓器推定マーカーとして用いられている。

本「Pro and Con」では，「Pro」として分子マーカー研究者の立場から光富徹哉先生（愛知県がんセンター胸部外科）に，また「Con」として癌治療の臨床試験研究者の立場から大江裕一郎先生（国立がんセンター中央病院肺内科）に，分子マーカーの臨床的有用性について現在の状況を概説し，さらに今後の可能性と方向性を展望していただいた。

表 1 に，分子マーカー研究の意義と臨床応用の可能性を示したが，その中から予後因子と分子標的治療マーカーを取り上げて，司会者の導入とした。

予後因子

表 2 に，肺非小細胞癌の予後因子に関する代表的な 2 研究を示した。Kwiatkowski らの病理病期 I 期腫瘍を対象とした retrospective な単施設研究² では，H-ras p21 タンパク質発現陰性，P

表 1. 分子マーカー研究の意義

当該分子の生物学的特性（悪性度等）への関与の解析
ハイリスクグループ同定に応用：一塩基多型解析
微少癌、微少転移の早期発見に応用：PCR 法
多発癌と転移癌の鑑別診断に応用
原発臓器の推定に応用：TTF1
層別化因子・予後因子に応用
治療法・治療薬選択のマーカーに応用
分子標的治療マーカーに応用：HER2/neu
腫瘍マーカーに応用：proGRP

表 2. 肺非小細胞癌：予後因子に関する代表的研究

報告者	Kwiatkowski et al.	Schiller et al.
ジャーナル	J Clin Oncol, 1998;16:2468-2477	J Clin Oncol, 2001;19:448-457
研究方法	retrospective	prospective (randomized phase III: adjuvant radiotherapy ± chemotherapy)
施設数	単施設 (Brigham and Women's Hospital)	多施設 (ECOG)
病期	病理病期 I 期	病理病期 II 期, IIIa 期
症例数	180 例	183 例
解析項目	IHC: ErbB2, H-Ras p21, P53, Rb, Bcl-2, A 型抗原 K-ras 点突然変異 (コドン 12)	P53 IHC p53 SSCP (エクソン 5-8) K-ras 点突然変異 (コドン 12, 13, 61)
予後因子	H-ras p21 陰性 (P = 0.04, RR = 2.03) P53 陽性 (P = 0.004, RR = 2.10) K-ras 点突然変異陽性 (P = 0.008, RR = 2.21)	化学療法・放射線治療併用群で K-ras 点突然変異陽性 (P = 0.07, RR = 1.56)

53 タンパク質発現陽性 ,K-ras 点突然変異陽性が独立した予後不良因子であったが ,リスク比はいずれも 2.03 から 2.21 で ,単一の分子マーカーが予後を大きく左右するというデータではなかった .一方 ,Schiller らは ,病理病期 II/IIIa 期腫瘍を対象とした臨床試験で採取した手術摘出腫瘍を用いて多施設共同研究 (ECOG)³ を行ったが ,手術後に化学療法・放射線治療併用を受けた患者群で ,K-ras 点突然変異陽性の腫瘍を有する患者が予後不良の傾向を示したものの ,独立した予後因子となる分子マーカーは見出せなかった .

上記の 2 研究は ,個々の分子が予後に関与するとしても ,単一分子ではその寄与度は大きなものではないことを示唆している .よって ,heterogeneity の小さい特定の対象 (例 :Kwiatkowski らの研究のように ,単施設の病理病期 I 期腫瘍)について解析した場合には統計学的に有意な予後因子になるものの ,この場合でも ,ハザード比 (またはリスク比)で示される臨床的インパクトは ,N 因子や M 因子に比較して必ずしも大きくない .

今日 ,分子マーカーで ,予後因子として実地臨床の場で使用されているものはない .しかし現在 ,複数の分子マーカーの組み合わせ解析^{2,4} cDNA マイクロアレイ・DNA チップを用いた網羅的遺伝子発現解析⁵⁻⁷ プロテオミクス技術を駆使した網羅的タンパク質発現解析によって ,分子マーカー研究が新たな局面を迎えており ,将来 ,臨床的に有用な遺伝子・分子マーカーセットが構築される可能性を秘めている .

分子標的治療マーカー

癌において明らかにされた種々の遺伝子・分子異常は ,治療標的の探索・同定 ,さらには分子標的治療薬の開発に応用されている .肺癌領域でも ,我が国ですでに承認・市販されている EGF 受容体チロシン・リン酸化酵素阻害剤 ,Gefitinib (Iressa)を筆頭に複数の分子標的治療薬の開発が進んでいる .^{8,9} 慢性骨髄性白血病や消化管間質腫瘍に対する Imatinib mesylate (Gleevec) や乳癌に対する Trastuzumab (Herceptin) の使用に際しては ,適応決定のために分子マーカー解析を臨床検査として行うことが実地臨床でも不可欠なものになっている .Gefitinib (Iressa)について ,腫瘍の EGF 受容体発現と抗腫瘍効果の関連性は明らかにされていないが ,適応決定のために分子マーカーが是非とも必要である .

REFERENCES

- 1 . Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. In: DeVita Jr, VT, Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 917-924.
- 2 . Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol*. 1998;16:2468-2477.
- 3 . Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592: a Laboratory Ancillary Study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:448-457.
- 4 . Dosaka-Akita H, Hommura F, Mishina T, et al. A risk-stratification model of non-small cell lung cancers using cyclin E, Ki-67, and ras p21: different roles of G1 cyclins in cell proliferation and prognosis. *Cancer Res*. 2001;61:2500-2504.
- 5 . Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13790-13795.
- 6 . Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13784-13789.
- 7 . Beer DG, Kardia SL, Huang CC, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 2002;8:816-824.
- 8 . Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part I. *J Clin Oncol*. 2002;20:2881-2894.
- 9 . Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part II. *J Clin Oncol*. 2002;20:3016-3028.

P53 など分子マーカーの解析は、臨床で意義があるか

Pro: 光富徹哉¹

要旨 癌は後天的な多遺伝子病と理解することができ、分子病態に根ざした医療は、それ以前のものより潜在的に優れているといえる。分子マーカーの肺癌の臨床への意義については、これまでに、SNP 解析による肺癌高感受性集団の同定、PCR の感度を生かした微量のがん細胞検出による早期診断や病期診断への応用、遺伝子異常による肺癌の分類や予後・治療感受性の予測因子としての応用、クローナルマーカーとしての応用、等について多くの成果が報告されている。しかし、残念ながら現時点では質の高い臨床試験によって確立したようなエビデンスはない。単一や少数の遺伝子の解析では、予後や治療感受性の予測が難しくても、近年開発された発現プロファイリング等による網羅的、包括的な解析では可能であろうと考えられるようになった。EGFR の特異的阻害剤であるイレッサは肺癌の期待される分子標的薬である。しかし、その抗腫瘍効果の予測もまた現時点では困難であるが、近い内に可能になると思われる。今後のこの分野の発展については方法論の開発とともに、一定のプロトコールで治療された質のよい検体の蓄積が非常に重要であり、臨床医の寄与と責任は大きい。(肺癌・2002;42:753-757)

索引用語 肺癌、予後因子、治療感受性、発現プロファイリング、遺伝子診断

Molecular Markers in Diagnosis and Therapy of Lung Cancer

Pro: Tetsuya Mitsudomi¹

ABSTRACT Cancer is regarded as an “acquired multigene disease”. Hence, diagnosis and treatment of cancer based on molecular pathogenesis are potentially superior to conventional methods. There have been many reports concerning the significance of molecular markers in the diagnosis and therapy of lung cancer over the last 10 years. Those include identification of people more susceptible to lung cancer by SNP analysis, early diagnosis or molecular staging based on highly sensitive PCR technology, or molecular markers as prognosticators or predictors of chemosensitivity. However, there is no evidence, established by good quality clinical trials, of the superiority of molecular-based approaches to conventional ones for the better outcome of patients with lung cancer. Recently, owing to the Human Genome Project and the advent of DNA chip technology, it has become possible to perform comprehensive analysis of cancer by expression profiling. It is now the focus of interest of many investigators to accurately predict patient prognosis or sensitivity to treatment, although it has been difficult to do so by analysis of single or limited numbers of genes. Iressa is a newly introduced molecular-targeted drug for lung cancer and it specifically inhibits EGFR tyrosine kinase. Although it is not possible to predict which patients would benefit from Iressa treatment, it will soon be possible in the near future. For the future development of this field, it is important to accumulate specimens of good quality from patients who are treated under the same protocol as well as to develop more sophisticated methodology. (JJLC. 2002;42:753-757)

KEY WORDS Lung cancer, Prognostic factor, Treatment sensitivity predictor, Expression profiling, Molecular diagnosis

¹ 愛知県がんセンター胸部外科.

tal, Japan.

¹Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospi-

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Potential clinical applications of molecular markers for patients with lung cancer

Identification of people at higher risk of lung cancer by single nucleotide polymorphisms (SNP)
Early diagnosis and molecular staging
Prognostic factors
Prediction of sensitivity to chemo- / radiotherapy
Selection of patients for molecular target therapy
Prediction of adverse reaction resulting from polymorphism of drug metabolism enzyme
Clonal markers for differential diagnosis of multiple tumors

はじめに

疾患としての癌は後天的な遺伝子病と理解することができ、その遺伝子異常をとらえる分子マーカーに根ざした医療は、それ以前のものより潜在的に優れている可能性がある。分子マーカーの肺癌の臨床への応用について、最近の報告を Table 1 にまとめた。それぞれの局面で、従来の診断技術で不可能であったことについての情報が得られるようになる可能性が示されている！しかし、残念ながら現時点では質の高い臨床試験によって確立したような evidence はなく、これらの解析が現在の肺癌の臨床に有意義であるとはいえない。本稿では、肺癌における分子マーカー研究について、とくに予後因子や、治療感受性因子としての研究の現状について整理し、臨床現場への還元のためにはどのようなことが必要かについて考察したい。

予後因子と分子マーカー

1990年代前半から、癌遺伝子/癌抑制遺伝子の異常によって、臨床場面での癌の振る舞いを説明し、予後因子として臨床応用していかこうとする研究が盛んになってきた。予後因子研究の目的で最も重要なことは、これによって治療の個別化をはかり、合理化することである。まずなんといっても重要な予後因子は腫瘍の量と空間的広がりを指標とした TNM 分類に代表される臨床病期である。しかし、ステージでは早期の癌でも、治療後に急速に再発をすることがある一方、進行癌でも非常に緩慢な経過を示す症例があって、矛盾する結果となることも少なくないこともよく経験されることである。このため、臨床病期を凌駕し、癌の生物学的悪性度を直接に表現するような予後因子が求められてきた。Table 2 に現在までに報告された肺癌における遺伝子異常と、予後との関連が報告されたものを示す²。しかしながら、研究毎に結果は一定したものではなく、このような分子的予後因子のなかでエビデンスとして認められているものは皆無であり、依然として臨床的な意志決定は TNM 病期に依存せ

Table 2. Molecular prognostic markers for lung cancer

<i>Oncogene</i>
K-ras, c-myc, Bcl2, HER2/neu, cyclin D ...
<i>Tumor suppressor gene</i>
p53, RB, p27, p16, FHIT, RASSF1A ...
<i>Other</i>
COX2, VEGF, Cathepsin L, MMPs ...

Table 3. Several issues that should be considered in research of prognostic factors

Biological hypothesis

Issues related to assays

What kind of change is analysed? ... expression, mutation, function?

What are the effects of differences in antibodies, cut-off values or experimental methods?

Statistical issues

Is there a selection bias for materials used for analysis

Referral pattern of patients at a particular hospital

Are materials from bigger tumors predominantly analyzed?

Is multivariate analysis performed?

Is follow up of patients adequate?

Is the sample size appropriate?

Are there too many subset analyses? (Multiple comparison problem)

Publication bias (difficult to correct even by meta-analysis)

Table 4. Molecular-targeted drugs and molecular markers

Cancer type	Target	Drug
Breast cancer	Her2/neu	Herceptin
CML	BCR-ABL	ST1571
B cell lymphoma	CD20	Rituxim ab
Non-small cell lung cancer	EGFR	ZD1839 etc
Various	ras, rho	FTI

ざるを得ないのが現状である。p53 遺伝子は非小細胞肺癌の予後との関わりにおいて最も精力的に調べられた遺伝子であり様々な報告がみられる。われわれは 65 のそのような論文をもちいて、p53 遺伝子異常の NSCLC 予後に対する影響についてメタアナリシスを行った（除外規定により最終的には 43 研究）³。その結果、非小細胞肺癌全体や腺癌では p53 異常のある肺癌は有意に予後不良であった。しかし、扁平上皮癌ではそのような影響は認められなかった。ただし、メタアナリシスを行っても、出版バイアスやアッセイそのものの問題は解決することが

Table 5. Genes that affect prognosis of patients with pulmonary adenocarcinoma as indicated by cDNA microarray experiments^{4,5}

Stanford group	Harvard group
<i>Poor prognosis</i>	<i>Poor prognosis</i>
Solute carrier family 7, member 5	Kallidrein 11
Ataxia-teleangiectasia D-associated	Achaete-scute homolog-like 1
VEGF-C	Carboxypeptidase E
Cathepsin L	Trefoil factor 3
Prostaglandin E synthase	Calcitonin related polypeptide
LTB4-12 hydroxydehydrogenase	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1
Dickkopf homolog 1	Tumor rejection antigen (gp96) I
ERO-1 like	Beta tubulin
<i>Good prognosis</i>	X-box binding protein 1
ICAM1	Nuclear transcription factor Y beta
Protein tyrosine kinase 7	Dual specificity phosphatase 4
CEA related	ZW10 interactor
Collagen type IX alpha 2	Hepatocyte nuclear factor alpha
Ornithine decarboxylase	Dopa decarboxylase
Citron	Oncogene Ret/Ptc2
Deleted in oral cancer-related 1	Platelet activating factor acetylhydase
Cartilage paired	Trinucleotide repeat containg 9
Thyroid transcription factor	
Sodium channel, epithelial alpha	
Epididymis-specific	
Hepsin	

できず、結果の解釈には注意を要する。Table 4 に予後因子研究のガイドラインを列挙したが、結果の一定しない理由はこれらの条件をすべて満たすことが実際問題として非常に困難で、ほとんど皆無であるからと考えられる。

包括的解析と肺癌診療

遺伝子解析技術としてマイクロアレイ法や SAGE 法が開発され包括的かつ網羅的に、遺伝子発現を解析することが可能となってきた。一つかせいぜい数個の遺伝子異常を解析して、それで癌の臨床的な振る舞いを説明しようとしても困難なのは、肺癌が多くの遺伝子異常をもっていることからすればむしろ当然であり、肺癌の個性を明らかにするためには多くの遺伝子を同時に包括的に解析する必要があるとも考えられる。昨年から今年にかけて、肺癌の発現プロファイリングと臨床像の関連を検討した論文があいついで発表されている。

まず、Stanford 大学のグループは、67 例の肺癌検体における 24000 遺伝子の発現プロファイリングを行った。4 クラスター解析を行ったところ、正常肺組織、扁平上皮

癌、大細胞癌、小細胞癌は同一のクラスターに分類され、形態学的な分類が発現プロファイルとよく一致することが示された。腺癌は 3 つのグループに分かれ亜分類の可能性が示唆された。surfactant や surfactant 遺伝子の転写に関与するといわれている thyroid transcription factor 1 はグループ I と II の腺癌に高発現しているが、グループ III では低発現であった。一方、グループ III では p15^{INK4}、p16^{INK4}、p18^{INK4}、p19^{INK4}、p21^{WAF1}、p27^{KIP1}、p29^{KIP1}、p30^{KIP1}、p35^{KIP1}、p37^{KIP1}、p53、p63、p65、p70、p75、p80、p85、p90、p95、p100、p105、p110、p115、p120、p125、p130、p135、p140、p145、p150、p155、p160、p165、p170、p175、p180、p185、p190、p195、p200、p205、p210、p215、p220、p225、p230、p235、p240、p245、p250、p255、p260、p265、p270、p275、p280、p285、p290、p295、p300、p305、p310、p315、p320、p325、p330、p335、p340、p345、p350、p355、p360、p365、p370、p375、p380、p385、p390、p395、p400、p405、p410、p415、p420、p425、p430、p435、p440、p445、p450、p455、p460、p465、p470、p475、p480、p485、p490、p495、p500、p505、p510、p515、p520、p525、p530、p535、p540、p545、p550、p555、p560、p565、p570、p575、p580、p585、p590、p595、p600、p605、p610、p615、p620、p625、p630、p635、p640、p645、p650、p655、p660、p665、p670、p675、p680、p685、p690、p695、p700、p705、p710、p715、p720、p725、p730、p735、p740、p745、p750、p755、p760、p765、p770、p775、p780、p785、p790、p795、p800、p805、p810、p815、p820、p825、p830、p835、p840、p845、p850、p855、p860、p865、p870、p875、p880、p885、p890、p895、p900、p905、p910、p915、p920、p925、p930、p935、p940、p945、p950、p955、p960、p965、p970、p975、p980、p985、p990、p995、p1000、p1005、p1010、p1015、p1020、p1025、p1030、p1035、p1040、p1045、p1050、p1055、p1060、p1065、p1070、p1075、p1080、p1085、p1090、p1095、p1100、p1105、p1110、p1115、p1120、p1125、p1130、p1135、p1140、p1145、p1150、p1155、p1160、p1165、p1170、p1175、p1180、p1185、p1190、p1195、p1200、p1205、p1210、p1215、p1220、p1225、p1230、p1235、p1240、p1245、p1250、p1255、p1260、p1265、p1270、p1275、p1280、p1285、p1290、p1295、p1300、p1305、p1310、p1315、p1320、p1325、p1330、p1335、p1340、p1345、p1350、p1355、p1360、p1365、p1370、p1375、p1380、p1385、p1390、p1395、p1400、p1405、p1410、p1415、p1420、p1425、p1430、p1435、p1440、p1445、p1450、p1455、p1460、p1465、p1470、p1475、p1480、p1485、p1490、p1495、p1500、p1505、p1510、p1515、p1520、p1525、p1530、p1535、p1540、p1545、p1550、p1555、p1560、p1565、p1570、p1575、p1580、p1585、p1590、p1595、p1600、p1605、p1610、p1615、p1620、p1625、p1630、p1635、p1640、p1645、p1650、p1655、p1660、p1665、p1670、p1675、p1680、p1685、p1690、p1695、p1700、p1705、p1710、p1715、p1720、p1725、p1730、p1735、p1740、p1745、p1750、p1755、p1760、p1765、p1770、p1775、p1780、p1785、p1790、p1795、p1800、p1805、p1810、p1815、p1820、p1825、p1830、p1835、p1840、p1845、p1850、p1855、p1860、p1865、p1870、p1875、p1880、p1885、p1890、p1895、p1900、p1905、p1910、p1915、p1920、p1925、p1930、p1935、p1940、p1945、p1950、p1955、p1960、p1965、p1970、p1975、p1980、p1985、p1990、p1995、p2000、p2005、p2010、p2015、p2020、p2025、p2030、p2035、p2040、p2045、p2050、p2055、p2060、p2065、p2070、p2075、p2080、p2085、p2090、p2095、p2100、p2105、p2110、p2115、p2120、p2125、p2130、p2135、p2140、p2145、p2150、p2155、p2160、p2165、p2170、p2175、p2180、p2185、p2190、p2195、p2200、p2205、p2210、p2215、p2220、p2225、p2230、p2235、p2240、p2245、p2250、p2255、p2260、p2265、p2270、p2275、p2280、p2285、p2290、p2295、p2300、p2305、p2310、p2315、p2320、p2325、p2330、p2335、p2340、p2345、p2350、p2355、p2360、p2365、p2370、p2375、p2380、p2385、p2390、p2395、p2400、p2405、p2410、p2415、p2420、p2425、p2430、p2435、p2440、p2445、p2450、p2455、p2460、p2465、p2470、p2475、p2480、p2485、p2490、p2495、p2500、p2505、p2510、p2515、p2520、p2525、p2530、p2535、p2540、p2545、p2550、p2555、p2560、p2565、p2570、p2575、p2580、p2585、p2590、p2595、p2600、p2605、p2610、p2615、p2620、p2625、p2630、p2635、p2640、p2645、p2650、p2655、p2660、p2665、p2670、p2675、p2680、p2685、p2690、p2695、p2700、p2705、p2710、p2715、p2720、p2725、p2730、p2735、p2740、p2745、p2750、p2755、p2760、p2765、p2770、p2775、p2780、p2785、p2790、p2795、p2800、p2805、p2810、p2815、p2820、p2825、p2830、p2835、p2840、p2845、p2850、p2855、p2860、p2865、p2870、p2875、p2880、p2885、p2890、p2895、p2900、p2905、p2910、p2915、p2920、p2925、p2930、p2935、p2940、p2945、p2950、p2955、p2960、p2965、p2970、p2975、p2980、p2985、p2990、p2995、p3000、p3005、p3010、p3015、p3020、p3025、p3030、p3035、p3040、p3045、p3050、p3055、p3060、p3065、p3070、p3075、p3080、p3085、p3090、p3095、p3100、p3105、p3110、p3115、p3120、p3125、p3130、p3135、p3140、p3145、p3150、p3155、p3160、p3165、p3170、p3175、p3180、p3185、p3190、p3195、p3200、p3205、p3210、p3215、p3220、p3225、p3230、p3235、p3240、p3245、p3250、p3255、p3260、p3265、p3270、p3275、p3280、p3285、p3290、p3295、p3300、p3305、p3310、p3315、p3320、p3325、p3330、p3335、p3340、p3345、p3350、p3355、p3360、p3365、p3370、p3375、p3380、p3385、p3390、p3395、p3400、p3405、p3410、p3415、p3420、p3425、p3430、p3435、p3440、p3445、p3450、p3455、p3460、p3465、p3470、p3475、p3480、p3485、p3490、p3495、p3500、p3505、p3510、p3515、p3520、p3525、p3530、p3535、p3540、p3545、p3550、p3555、p3560、p3565、p3570、p3575、p3580、p3585、p3590、p3595、p3600、p3605、p3610、p3615、p3620、p3625、p3630、p3635、p3640、p3645、p3650、p3655、p3660、p3665、p3670、p3675、p3680、p3685、p3690、p3695、p3700、p3705、p3710、p3715、p3720、p3725、p3730、p3735、p3740、p3745、p3750、p3755、p3760、p3765、p3770、p3775、p3780、p3785、p3790、p3795、p3800、p3805、p3810、p3815、p3820、p3825、p3830、p3835、p3840、p3845、p3850、p3855、p3860、p3865、p3870、p3875、p3880、p3885、p3890、p3895、p3900、p3905、p3910、p3915、p3920、p3925、p3930、p3935、p3940、p3945、p3950、p3955、p3960、p3965、p3970、p3975、p3980、p3985、p3990、p3995、p4000、p4005、p4010、p4015、p4020、p4025、p4030、p4035、p4040、p4045、p4050、p4055、p4060、p4065、p4070、p4075、p4080、p4085、p4090、p4095、p4100、p4105、p4110、p4115、p4120、p4125、p4130、p4135、p4140、p4145、p4150、p4155、p4160、p4165、p4170、p4175、p4180、p4185、p4190、p4195、p4200、p4205、p4210、p4215、p4220、p4225、p4230、p4235、p4240、p4245、p4250、p4255、p4260、p4265、p4270、p4275、p4280、p4285、p4290、p4295、p4300、p4305、p4310、p4315、p4320、p4325、p4330、p4335、p4340、p4345、p4350、p4355、p4360、p4365、p4370、p4375、p4380、p4385、p4390、p4395、p4400、p4405、p4410、p4415、p4420、p4425、p4430、p4435、p4440、p4445、p4450、p4455、p4460、p4465、p4470、p4475、p4480、p4485、p4490、p4495、p4500、p4505、p4510、p4515、p4520、p4525、p4530、p4535、p4540、p4545、p4550、p4555、p4560、p4565、p4570、p4575、p4580、p4585、p4590、p4595、p4600、p4605、p4610、p4615、p4620、p4625、p4630、p4635、p4640、p4645、p4650、p4655、p4660、p4665、p4670、p4675、p4680、p4685、p4690、p4695、p4700、p4705、p4710、p4715、p4720、p4725、p4730、p4735、p4740、p4745、p4750、p4755、p4760、p4765、p4770、p4775、p4780、p4785、p4790、p4795、p4800、p4805、p4810、p4815、p4820、p4825、p4830、p4835、p4840、p4845、p4850、p4855、p4860、p4865、p4870、p4875、p4880、p4885、p4890、p4895、p4900、p4905、p4910、p4915、p4920、p4925、p4930、p4935、p4940、p4945、p4950、p4955、p4960、p4965、p4970、p4975、p4980、p4985、p4990、p4995、p5000、p5005、p5010、p5015、p5020、p5025、p5030、p5035、p5040、p5045、p5050、p5055、p5060、p5065、p5070、p5075、p5080、p5085、p5090、p5095、p5100、p5105、p5110、p5115、p5120、p5125、p5130、p5135、p5140、p5145、p5150、p5155、p5160、p5165、p5170、p5175、p5180、p5185、p5190、p5195、p5200、p5205、p5210、p5215、p5220、p5225、p5230、p5235、p5240、p5245、p5250、p5255、p5260、p5265、p5270、p5275、p5280、p5285、p5290、p5295、p5300、p5305、p5310、p5315、p5320、p5325、p5330、p5335、p5340、p5345、p5350、p5355、p5360、p5365、p5370、p5375、p5380、p5385、p5390、p5395、p5400、p5405、p5410、p5415、p5420、p5425、p5430、p5435、p5440、p5445、p5450、p5455、p5460、p5465、p5470、p5475、p5480、p5485、p5490、p5495、p5500、p5505、p5510、p5515、p5520、p5525、p5530、p5535、p5540、p5545、p5550、p5555、p5560、p5565、p5570、p5575、p5580、p5585、p5590、p5595、p5600、p5605、p5610、p5615、p5620、p5625、p5630、p5635、p5640、p5645、p5650、p5655、p5660、p5665、p5670、p5675、p5680、p5685、p5690、p5695、p5700、p5705、p5710、p5715、p5720、p5725、p5730、p5735、p5740、p5745、p5750、p5755、p5760、p5765、p5770、p5775、p5780、p5785、p5790、p5795、p5800、p5805、p5810、p5815、p5820、p5825、p5830、p5835、p5840、p5845、p5850、p5855、p5860、p5865、p5870、p5875、p5880、p5885、p5890、p5895、p5900、p5905、p5910、p5915、p5920、p5925、p5930、p5935、p5940、p5945、p5950、p5955、p5960、p5965、p5970、p5975、p5980、p5985、p5990、p5995、p6000、p6005、p6010、p6015、p6020、p6025、p6030、p6035、p6040、p6045、p6050、p6055、p6060、p6065、p6070、p6075、p6080、p6085、p6090、p6095、p6100、p6105、p6110、p6115、p6120、p6125、p6130、p6135、p6140、p6145、p6150、p6155、p6160、p6165、p6170、p6175、p6180、p6185、p6190、p6195、p6200、p6205、p6210、p6215、p6220、p6225、p6230、p6235、p6240、p6245、p6250、p6255、p6260、p6265、p6270、p6275、p6280、p6285、p6290、p6295、p6300、p6305、p6310、p6315、p6320、p6325、p6330、p6335、p6340、p6345、p6350、p6355、p6360、p6365、p6370、p6375、p6380、p6385、p6390、p6395、p6400、p6405、p6410、p6415、p6420、p6425、p6430、p6435、p6440、p6445、p6450、p6455、p6460、p6465、p6470、p6475、p6480、p6485、p6490、p6495、p6500、p6505、p6510、p6515、p6520、p6525、p6530、p6535、p6540、p6545、p6550、p6555、p6560、p6565、p6570、p6575、p6580、p6585、p6590、p6595、p6600、p6605、p6610、p6615、p6620、p6625、p6630、p6635、p6640、p6645、p6650、p6655、p6660、p6665、p6670、p6675、p6680、p6685、p6690、p6695、p6700、p6705、p6710、p6715、p6720、p6725、p6730、p6735、p6740、p6745、p6750、p6755、p6760、p6765、p6770、p6775、p6780、p6785、p6790、p6795、p6800、p6805、p6810、p6815、p6820、p6825、p6830、p6835、p6840、p6845、p6850、p6855、p6860、p6865、p6870、p6875、p6880、p6885、p6890、p6895、p6900、p6905、p6910、p6915、p6920、p6925、p6930、p6935、p6940、p6945、p6950、p6955、p6960、p6965、p6970、p6975、p6980、p6985、p6990、p6995、p7000、p7005、p7010、p7015、p7020、p7025、p7030、p7035、p7040、p7045、p7050、p7055、p7060、p7065、p7070、p7075、p7080、p7085、p7090、p7095、p7100、p7105、p7110、p7115、p7120、p7125、p7130、p7135、p7140、p7145、p7150、p7155、p7160、p7165、p7170、p7175、p7180、p7185、p7190、p7195、p7200、p7205、p7210、p7215、p7220、p7225、p7230、p7235、p7240、p7245、p7250、p7255、p7260、p7265、p7270、p7275、p7280、p7285、p7290、p7295、p7300、p7305、p7310、p7315、p7320、p7325、p7330、p7335、p7340、p7345、p7350、p7355、p7360、p7365、p7370、p7375、p7380、p7385、p7390、p7395、p7400、p7405、p7410、p7415、p7420、p7425、p7430、p7435、p7440、p7445、p7450、p7455、p7460、p7465、p7470、p7475、p7480、p7485、p7490、p7495、p7500、p7505、p7510、p7515、p7520、p7525、p7530、p7535、p7540、p7545、p7550、p7555、p7560、p7565、p7570、p7575、p7580、p7585、p7590、p7595、p7600、p7605、p7610、p7615、p7620、p7625、p7630、p7635、p7640、p7645、p7650、p7655、p7660、p7665、p7670、p7675、p7680、p7685、p7690、p7695、p7700、p7705、p7710、p7715、p7720、p7725、p7730、p7735、p7740、p7745、p7750、p7755、p7760、p7765、p7770、p7775、p7780、p7785、p7790、p7795、p7800、p7805、p7810、p7815、p7820、p7825、p7830、p7835、p7840、p7845、p7850、p7855、p7860、p7865、p7870、p7875、p7880、p7885、p7890、p7895、p7900、p7905、p7910、p7915、p7920、p7925、p7930、p7935、p7940、p7945、p7950、p7955、p7960、p7965、p7970、p7975、p7980、p7985、p7990、p7995、p8000、p8005、p8010、p8015、p8020、p8025、p8030、p8035、p8040、p8045、p8050、p8055、p8060、p8065、p8070、p8075、p8080、p8085、p8090、p8095、p8100、p8105、p8110、p8115、p8120、p8125、p8130、p8135、p8140、p8145、p8150、p8155、p8160、p8165、p8170、p8175、p8180、p8185、p8190、p8195、p8200、p8205、p8210、p8215、p8220、p8225、p8230、p8235、p8240、p8245、p8250、p8255、p8260、p8265、p8270、p8275、p8280、p8285、p8290、p8295、p8300、p8305、p8310、p8315、p8320、p8325、p8330、p8335、p8340、p8345、p8350、p8355、p8360、p8365、p8370、p8375、p8380、p8385、p8390、p8395、p8400、p8405、p8410、p8415、p8420、p8425、p8430、p8435、p8440、p8445、p8450、p8455、p8460、p8465、p8470、p8475、p8480、p8485、p8490、p8495、p8500、p8505、p8510、p8515、p8520、p8525、p8530、p8535、p8540、p8545、p8550、p8555、p8560、p8565、p8570、p8575、p8580、p8585、p8590、p8595、p8600、p8605、p8610、p8615、p8620、p8625、p8630、p8635、p8640、p8645、p8650、p8655、p8660、p8665、p8670、p8675、p8680、p8685、p8690、p8695、p8700、p8705、p8710、p8715、p8720、p8725、p8730、p8735、p8740、p8745、p8750、p8755、p8760、p8765、p8770、p8775、p8780、p8785、p8790、p8795、p8800、p8805、p8810、p8815、p8820、p8825、p8830、p8835、p8840、p8845、p8850、p8855、p8860、p8865、p8870、p8875、p8880、p8885、p8890、p8895、p8900、p8905、p8910、p8915、p8920、p8925、p8930、p8935、p8940、p8945、p8950、p8955、p8960、p8965、p8970、p8975、p8980、p8985、p8990、p8995、p9000、p9005、p9010、p9015、p9020、p9025、p9030、p9035、p9040、p9045、p9050、p9055、p9060、p9065、p9070、p9075、p9080、p9085、p9090、p9095、p9100、p9105、p9110、p9115、p9120、p9125、p9130、p9135、p9140、p9145、p9150、p9155、p9160、p9165、p9170、p9175、p9180、p9185、p9190、p9195、p9200、p9205、p9210、p9215、p9220、p9225、p9230、p9235、p9240、p9245、p9250、p9255、p9260、p9265、p9270、p9275、p9280、p9285、p9290、p9295、p93

が少なく、グループ間での発現が異なるものとして選出している (Table 3)。

Proc Natl Acad Sci USA 誌の同じ号に Boston グループからの解析も掲載されている⁵。Stanford グループと同じように、組織型はクラスターと良く一致したが、腺癌は C1 から C4 の 4 つのサブグループに分類された。すなわち thymidine kinase や PCNA など増殖関連遺伝子の高発現グループ (C1), kallilrein や achaete-scute homolog など神経内分泌関連遺伝子の高発現グループ (C2), ornithine decarboxylase や surfactant の高発現グループ (C2 と C3)そして、type II pneumocyte 類似の発現をするグループ (C3 と C4, それに正常肺)に分類された。低分化腺癌は C1 に多く、高分化は C4 に多かった。予後との関連では、C2 は全病期で見ても、I 期に限っても他の 3 つのグループより予後不良であった。Table 3 にこれら 2 つのグループの研究において予後に強く関連するとされた遺伝子を挙げる。両者では遺伝子がかかなり異なっている事がわかる。ただ発現の類似するものをクラスターただけで、予後を反映する亜分類が可能であった点は非常に興味深い。

治療感受性の予測と分子マーカー

予後因子を治療体系へ組み込んで患者管理に役立て治療成績を向上させるためには、新しいマーカーは治療方針を左右するような情報を与えるかという問いに答える必要がある。この目的のためにはまず、有望な予後因子を臨床試験に参加した患者の検体で後ろ向きに検索する必要がある。Schiller らは II-III A 期の肺癌の切除後に放射線治療を行うか、放射線治療に加えて CDDP + Etoposide による化学療法を行うかの第三相臨床試験において p53 と K-ras の異常を検討している⁶。しかしながら p53 の過剰発現や突然変異は予後因子でなく、K-ras が弱い予後不良因子であったのみであり、臨床の現場でルーチンに使用することはすすめられないと結論している。一方、スペイングループはイタリアにおける、paclitaxel/carboplatin, gemcitabine/cisplatin, vinorelbine/cisplatin による 3 アームの第三相試験に登録された患者の検体を解析し、たとえば ERCC1 の発現が低いと 3 アームともに奏効率が高い、tubulin III の発現が高いと paclitaxel/carboplatin アームにおける奏効率が低い、などと報告している⁷。このような研究で有用な因子が認められたなら、さらに前向きに臨床試験において層別因子として用いて予後や治療に対する response との関連があるか等について検討されるべきである。スペイングループは実際に Genetic International Lung Trial (GILT) という臨床試験を走らせている⁸。400 人をランダム化して、片群は経験的に CDDP + taxotere を使用し、もう 1 群は genetic arm で ERCC1 と tubulin の異常を調べてそ

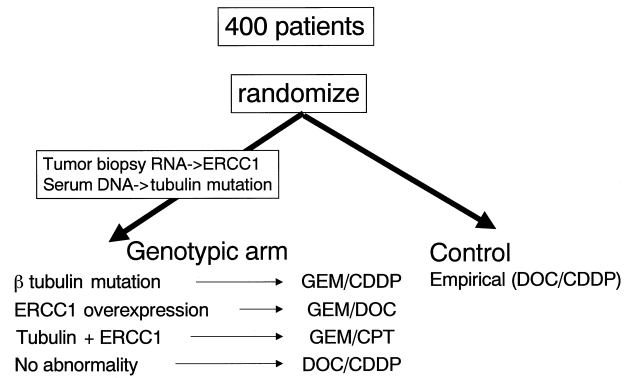


Figure 1. Scheme of genotypic international lung trial (GILT). Patients are randomized either to receive empirical therapy consisting of docetaxel/cisplatin or to have their tumors analyzed for ERCC1 expression and beta-tubulin mutation. Patients with beta-tubulin mutations alone are to receive gemcitabine/cisplatin treatment. Patients with ERCC1 overexpression alone to receive non-platinum containing gemcitabine/docetaxel treatment. Patients with beta-tubulin mutations as well as ERCC1 overexpression are to receive gemcitabine/CPT11 treatment, while those without these molecular alterations are to receive docetaxel/cisplatin.

れによって薬剤を選択し、どちらの生存期間が長いか検討するものである (Figure 1)。ただこれらの薬剤の感受性に関連する遺伝子は他にも多く報告されており、また、他のグループからは tubulin の変異はあまりないという報告もされている。従って、rationale に問題を指摘することはできるが、分子マーカーを臨床に応用し患者に還元していこうという真面目な取り組みとして評価できると思われる。包括的な解析の今後に期待したいところである。

分子標的薬と分子マーカー

多くの分子標的薬の開発は近年の腫瘍学での最大のトピックスであり、従来は想像すらできなかった大きな成果があげられつつある。慢性骨髄性白血病や消化管間質腫瘍に対する STI571、乳癌の Herceptin などはその中でも代表的なものであり、これらの適応決定のための分子マーカーの解析は日常臨床でも不可欠なものとなってきている。イレッサは肺癌の期待される分子標的薬であり、EGFR チロシンキナーゼの特異的阻害剤である。しかしその抗腫瘍効果と EGFR 発現量との相関はあまり明確でないが、近い内にこの薬剤の有効性を予測できる分子マーカーが明らかになることは想像に難くない。医療経済上もそのようなマーカーによって適応が制限されることが望まれるであろう。

おわりに

その他にも、腫瘍学一般においては、分子生物学的研究の恩恵は確実に臨床の場へ還元されつつあり、実地臨床が大きく様変わりした例を多数見ることができる。白血病の minimal residual disease の検出、家族性腫瘍におけるリスク評価、化学予防や予防的手術の適応決定などにおける分子マーカー解析の意義は大きい。

本稿で紹介したいいわゆる translational research においては、臨床医と基礎研究室との緊密な協力体制の下、新しい知見の有用性を批判に耐える形で最終的に臨床試験という形で検証していくことが重要である。また、cDNA マイクロアレイなどのような新しい技術の威力が患者の福音に結びつくためには、臨床データの詳細なる記載と、あらゆる解析に耐えうる質の高い検体からなる tissue bank の構築というものがますます大きな意味を持つことと思われる。これらの努力によって、肺癌の治療成績を改善して行きたいものである。

現在のところ肺癌においては実地医療に不可欠な分子マーカーは存在しないが、将来このような方法論が不可欠となるのは確実と思われる。“Q：p53 など分子マーカーの解析は、臨床で意義がある？” “A：今はない。しかし、数年後は必ず。”である。

REFERENCES

1. 高橋 隆, 光富徹哉. 肺癌の遺伝子診断. 医学のあゆみ. 2001;197:1189-1192.
2. 光富徹哉. 予後因子としての肺癌の遺伝子異常. 医学のあゆみ. 2001;199:625-630.
3. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2000; 6:4055-4063.
4. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:13784-13789.
5. Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:13790-13795.
6. Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592: a Laboratory Ancillary Study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2001;19:448-457.
7. Rosell R, Monzo M, Novello S, et al. Genetic markers of individual chemotherapy response in non-small cell lung cancer: a pharmacogenetic interpretation of an Italian Lung Cancer Project randomized trial. *Proc ASCO.* 2002; 21:300a.
8. Rosell R, Saez JM, Taron M, et al. Novel approaches in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncology.* 2001;15(suppl)52-60.

P53 など分子マーカーの解析は，臨床で意義があるか

Con : 大江裕一郎¹

要旨 肺癌診療での分子マーカー解析の意義は，予後因子，抗がん剤感受性の予測，診断などであろう．分子マーカーと予後との相関を調べた報告は数多い．しかし，臨床的に有用な予後因子と統計学的に有意な予後因子は区別して考える必要がある．予後因子として臨床的に意義のある差とは，病期や PS のように疑う余地のない違いであり，meta-analysis などによってはじめて証明される僅かな違いには統計学的に有意な差であっても予後因子としての臨床的意義は見出せない．分子マーカーの状態により抗がん剤の感受性が異なるとの報告は数多い．しかし，分子マーカーの状態を調べて抗がん剤を選択するいわゆるオーダーメイド治療が従来の治療法と比べて優れていることを証明する為には比較試験が必要である．また，近年の分子標的治療薬の進歩はめざましく分子マーカーそのものが治療の標的となっている．肺癌に対しても EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフェニチブ (Iressa: ZD1839) が注目されているが，現在のところ EGFR 発現と抗腫瘍効果に関連があるか否かは明らかでない．ゲフェニチブの治療効果を予測する分子マーカーの開発は医療経済の観点からも非常に重要と考えられ，近い将来，実用化することを期待したい．(肺癌．2002;42:758-762)

索引用語 肺癌，分子マーカー，予後因子，ゲフェニチブ，分子標的治療薬

Are the Analyses of Molecular Markers Such as p53 Useful in Practice?

Con: Yuichiro Ohe¹

ABSTRACT The analyses of molecular markers are potentially useful as a prognostic factor, for sensitivity tests of anticancer drugs and for diagnosis. There are many reports that examine the relation between molecular markers and the prognosis of lung cancer. However, statistically significant prognostic factors are not always clinically useful prognostic factors. Clinically useful prognostic factor such as stage and performance status should show distinct differences in survival. A small difference in survival defined by only meta-analysis is useless as a prognostic factor even if it is statistically significant. There are many reports that the sensitivity of anticancer drugs depends on the status of molecular markers. However, a randomized clinical trial is essential to prove that individual chemotherapy depending on the status of molecular markers is superior than empirical chemotherapy. Recently, target-based drugs have been developed and molecular markers are increasingly viewed as a target of these drugs. Gefenitib, the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, is very promising drugs for lung cancer. At present the relationship between the expression of EGFR and the antitumor response of gefenitib is not clear. The development of molecular markers to detect the antitumor response of gefenitib is not only clinically but also economically important, thus, it is expected that a marker will be developed in the near future. (JJLC. 2002;42:758-762)

KEY WORDS Lung cancer, Molecular marker, Prognostic factor, Gefenitib, Target-based drug

¹ 国立がんセンター中央病院肺内科．

別刷請求先：大江裕一郎，国立がんセンター中央病院肺内科，〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 (e-mail: yohe@ncc.go.jp)．

¹Division of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Japan.

Reprints: Yuichiro Ohe, Division of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan (e-mail: yohe@ncc.go.jp)

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

ポストゲノム時代の到来とともに種々の分子マーカーの研究、臨床導入がさらに加速するものと予想され、肺癌に関連する様々な分子マーカーの研究および分子そのものをターゲットとした治療法の開発が急速に進行している。EGFR 阻害剤であるゲフェニチブ (Iressa, ZD 1839) は非小細胞肺癌に対する有効性が第 2 相試験で示され、現在、最も注目されている抗がん剤の一つである。^{1,2}

肺癌診療での分子マーカー解析の意義は、1) 予後因子、2) 抗がん剤感受性の予測、3) 診断などであり、多くの研究が報告されている。しかし、いずれの目的においても保険診療などの一般診療として分子マーカー解析の有用性が示されているとは言い難い。

本稿では現在まで報告されているデータで p53 などの分子マーカーの解析が肺癌診療の現場で有用であるか否か、今後どのような分子マーカーの臨床応用を期待し得るかを議論したい。

1. 分子マーカーを用いた予後の予測

分子マーカーと肺癌の予後との相関を調べた報告は数多い。特に p53 と肺癌の予後を調べた研究は数多く報告されている。³ しかし、それらの結果は様々であり、p53 の異常が予後不良因子であるとの報告、差が無いとの報告、逆に予後が良好であるとの報告がある。³⁻⁷ p53 の異常を検出する方法の違いもあるものの、再現性に極めて乏しい。また、これらの結果は、腺癌、扁平上皮癌などの組織型によっても異なっている。

Mitsudomi らはこれらの論文報告をもとに meta-analysis を実施して p53 の異常は肺癌の予後不良因子であると報告している。³ このような meta-analysis による解析方法にも議論があるようであるが、臨床的に有用な予後因子と統計学的に有意な予後因子は区別して考える必要がある。LD 小細胞肺癌に対する胸部放射線治療の追加や小細胞肺癌の CR 症例に対する予防的全脳照射の追加などの有用性は meta-analysis によってはじめて明らかにされた僅かな違いである。^{8,9} このような治療法選択の場合には、meta-analysis によってはじめて証明される小さな違いでも臨床的に非常に重要である。なぜなら、この場合はたとえ僅かな差であっても胸部放射線治療や予防的全脳照射を追加することにより生存率を上昇させ得るからである。しかし、予後因子として臨床的に意義のある差とは、病期や PS のように疑う余地がなく、再現性のある違いである。¹⁰ meta-analysis によってはじめて証明されるような僅かな違いには予後因子としての臨床的意義は見出せない。したがって、仮に meta-analysis で有意であるとしても p53 を含め、臨床で予後因子とし

Table 1. Potential predictive molecular markers for chemotherapy response in non-small cell lung cancer

Gene	Abnormality	Drug	Response
p53	Mutation	Multiple	
K-RAS	Mutation	Platinum	
HER-2	Inc expression	Multiple	
p27	Induced expression	Multiple	
MAP K	Inc expression	Vincas	
Beta tubulin	Multiple alterations	Taxanes	
ERCC 1	Inc expression	Platinum	
RR	Inc expression	Gemcitabine	
EGFRv III	Inc expression	Taxanes	

Gandara D. Third International Lung Cancer Congress, Island of Hawaii, June 26 - 29, 2002.

て意義がある分子マーカーは存在しない。

また、単独の遺伝子ではなく DNA マイクロアレーを用いて多くの遺伝子を解析する試みもなされている。^{11,12} これらの研究では予後の予測のみならず、症例毎の好発転移部位の同定などが期待されている。例えば、腫瘍を遺伝子レベルで解析して脳転移を起こす高危険群の症例を同定して予防的全脳照射を追加するなどの臨床応用が期待されている。

2. 分子マーカーによる治療効果の予測および治療法の選択

分子マーカーの状態により抗がん剤の感受性が異なるとの報告は数多い。¹³⁻¹⁶ 様々な遺伝子の変化が種々の抗がん剤に対する感受性を修飾していると報告されている (Table 1)。例えば、beta-tubulin の変化は taxan に対する感受性を低下させると報告されている。¹⁵ また、DNA 修復に関与する遺伝子である ERCC1 の発現亢進は platinum に対する感受性を低下させると報告されている。¹⁶ しかし、分子マーカーの状態を調べて抗がん剤を選択するいわゆるオーダーメイド治療が従来の治療法と比べて優れていることを証明する為には比較試験が必要であり、この個別化治療の有用性を検証する比較試験 (Genotypic International Lung Trial: GILT) がスペインおよび米国で実施されている (Figure 1)。この試験ではコントロール群にはシスプラチン、ドセタキセルによる化学療法を実施し、個別化群には beta-tubulin 変化の有無、ERCC1 発現亢進の有無により化学療法を選択している。beta-tubulin の変化、ERCC1 の発現亢進ともに認めない症例にはコントロール群と同じシスプラチン、ドセタキセルによる化学療法を、beta-tubulin の変化のみを認める症例にはシスプラチン、ゲムシタピンによる化学療法を、ERCC1 の発現亢進のみを認める症例にはドセタキセル、ゲムシタピンによる化学療法を、beta-tubulin の変化、

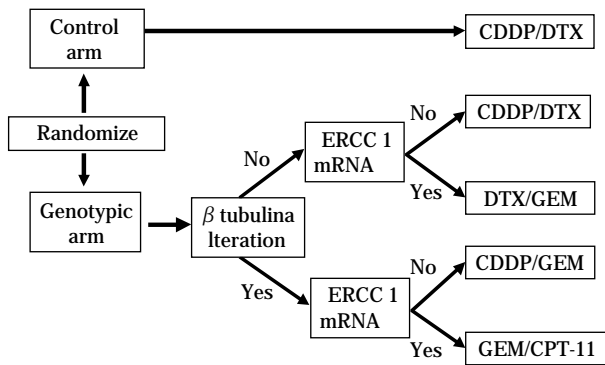


Figure 1. Genotypic International Lung Trial (GILT) in advanced non-small cell lung cancer.

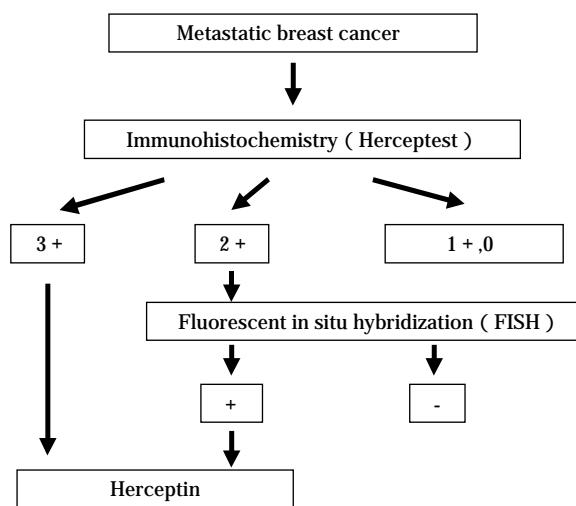


Figure 2. Clinical application of molecular markers in breast cancer.

ERCC1 の発現亢進の双方とも認められる症例にはゲムシタピン，イリノテカンによる化学療法が選択される(Figure 1) . このような比較試験で生存期間延長などの有用性が証明されるまでは個別化治療は研究として実施されるべきであり，当然，臨床的意義は明らかでない．さらに，生存期間のみならず個別化治療を実施するための，費用，労力，時間などを総合的に検討して有用性を判断する必要がある．

また，近年の分子標的治療薬の進歩はめざましく分子マーカーそのものが治療の標的となっている．標的となる分子が確実に同定され，抗腫瘍効果の作用機序が明確である場合には分子マーカーの解析は臨床的に極めて有用である．乳がんに対して herceptin を使用する際には，Her2/neu の発現を調べて適応を判断することが臨床応用されている(Figure 2) .¹⁷ これは Her2/neu の発現を調べる方法が確立しており，さらに，Her2/neu 陰性もしくは

Table 2. Objective tumor response of Herceptin and expression of Her2/neu

		No. of Pts	Response rate
IHC	2 +	27	0%
	3 +	84	35%
FISH	Negative	29	7%
	Positive	79	34%

Table 3. Objective tumor response of Iressa (ZD1839) in IDEAL 1

Dose	All (n=208)	Japanese (n=102)	Non-Japanese (n=106)
250 mg (n=103)	18.4%	27.5%	9.6%
500 mg (n=105)	19.0%	27.5%	11.1%
Total	18.7%		

Table 4. Difference of objective tumor response of Iressa (ZD1839) according to histology and gender

	No. of Pts	Response Rate
Histology		
Adenocarcinoma	142	26%
Squamous cell carcinoma	43	7%
Adenosquamous carcinoma	6	17%
Undifferentiated carcinoma	11	9%
Gender		
Male	148	12%
Female	61	34%

Table 5. Expression of EGFR in lung cancer by immunohistochemistry

Histology	Positive/Total	Positive rate (2+, 3+)
Squamous cell carcinoma	278/367	76%
Adenocarcinoma	106/227	47%
Large cell carcinoma	20/41	49%
Small cell carcinoma	6/22	27%

は弱陽性の症例に対する herceptin の奏効率が極めて低いことが臨床的に示されている為である(Table 2) .¹⁸ 肺がんに対しても EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフェニチブがわが国で世界に先駆け承認されている．わが国と欧州，オーストラリアを中心にシスプラチンによる既治療の非小細胞肺癌を対象に実施されたゲフェニチブの第 2 相試験(IDEAL 1)では，19% の奏効率が報告されている (Table 3) .¹ 組織型別の奏効率は腺癌 26% ，扁平上皮癌 7% であり腺癌の奏効率が扁平上皮

癌の奏効率よりも高く、また、男性よりも女性の奏効率が高い (Table 4)。¹ 一方、ゲフェニチブのターゲットである EGFR の発現率は扁平上皮癌 76%、腺癌 47% と報告されている (Table 5)。¹⁹ この組織型による奏効率と EGFR 発現率の解離の原因は現在のところ明らかでない。また、EGFR 発現と抗腫瘍効果に関連を調べたデータも報告されておらず、EGFR 発現の有無などによりゲフェニチブの治療効果が予測可能か否かは不明である。ゲフェニチブの治療効果を予測する分子マーカーの開発は医療経済の観点からも非常に重要と考えられ、近い将来、実用化することを期待したい。

3. 分子マーカーの診断への応用

肺癌手術後に孤立性の病変が出現したり、診断時より複数の孤立性病変が存在する場合に、転移と多発癌の鑑別は必ずしも容易ではない。組織型や分化度が明らかに異なる場合に多発癌と診断することは容易であるが、組織型、分化度が同じ場合には転移と多発癌の鑑別は極めて困難である。p53 などの単独のマーカーを解析することでも、ある程度、鑑別診断に用いる情報量は増加するが、マーカーの状態が同一である場合には両者の鑑別には至らない。近年、DNA マイクロアレーの技術により同時に数千の遺伝子発現を調べることが可能となった。このように単独のマーカーではなく、多数の遺伝子の発現パターンを調べ比較することにより、転移と多発癌の鑑別が可能になると期待される。

おわりに

現在のところ肺癌の日常診療に有用な分子マーカーは残念ながら存在しない。しかし、単独の分子マーカーではなく多数の遺伝子を同時に解析することにより、有用な予後因子や治療効果を予測するマーカーが開発される可能性が期待できる。

非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬であるゲフェニチブが異例の速さで世界に先駆けわが国で臨床導入された。マスコミによる不適切な報道により過度の期待を持っている患者さんが極めて多いが、当然、ゲフェニチブは総ての患者さんに対して有効なわけではない。抗腫瘍効果が期待できるのは 20~30% 程度の症例である。¹ 毒性が比較的軽度であるとの理由から乱用される懸念があり、ゲフェニチブの治療効果を予測するマーカーの開発は臨床的にも経済的にも極めて重要である。近い将来、ゲフェニチブの治療効果を予測するマーカーが臨床応用されるものと期待したい。

REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:298a.
2. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:292a.
3. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:4055-4063.
4. Huncharek M, Kupelnick B, Geschwind JF, et al. Prognostic significance of p53 mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 829 cases from eight published studies. *Cancer Lett*. 2000;153:219-226.
5. Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, et al. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res*. 1992;52:4828-4831.
6. Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592: a Laboratory Ancillary Study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:448-457.
7. Lee JS, Yoon A, Kalapurakal SK, et al. Expression of p53 oncoprotein in non-small-cell lung cancer: a favorable prognostic factor. *J Clin Oncol*. 1995;13:1893-1903.
8. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1618-1624.
9. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med*. 1999;341:476-484.
10. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65: 25-32.
11. Wigle DA, Jurisica I, Radulovich N, et al. Molecular profiling of non-small cell lung cancer and correlation with disease-free survival. *Cancer Res*. 2002;62:3005-3008.
12. Gemma A, Takenaka K, Hosoya Y, et al. Altered expression of several genes in highly metastatic subpopulations of a human pulmonary adenocarcinoma cell line. *Eur J Cancer*. 2001;37:1554-1561.
13. Gandara DR, Lara PN, Lau DH, et al. Molecular-clinical correlative studies in non-small cell lung cancer: application of a three-tiered approach. *Lung Cancer*. 2001;34 (Suppl 3)S75-80.
14. Gandara D. NSCLC State of the art. Third International Lung Cancer Congress. Island of Hawaii, June 26-29, 2002.
15. Monzo M, Rosell R, Sanchez JJ, et al. Paclitaxel resistance in non-small-cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol*. 1999;17:1786-1793.
16. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8:2286-2291.
17. 渡辺 亨, 勝俣範之, 安藤正志, 他. 効果的な Herceptin 治療のための遺伝子診断. *日本臨床*. 2002;60:603-611.

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with ad-

- 18 . Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719-726.
- 19 . Raben D, Helfrich BA, Chan D, et al. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2002;29(Suppl 4):37-46.