

REVIEW ARTICLE

肺癌における新薬開発
—新しい分子標的—

西尾誠人¹

Targeting *RET* Fusion Genes
—Translation to Personalized Lung Cancer Therapy—

Makoto Nishio¹

¹*Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan.*

ABSTRACT — The identification of driver mutations and the development of targeted therapies have significantly changed the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). The rearranged during transfection (*RET*) fusion gene was first identified in 1985. Somatic *RET* mutations have been observed in 30-50% of sporadic medullary thyroid cancer, and somatic *RET* gene fusions have been observed in 30-50% of sporadic papillary thyroid cancer. In 2012, four studies identified fusions of the *RET* oncogene in NSCLC and *RET* fusion genes were present in 1-2% of lung adenocarcinomas. In addition, sorafenib, sunitinib, cabozantinib, vandetanib, ponatinib, lenvatinib, and regorafenib (BAY 73-4506) are known as multi-target agents which have significant activity against *RET*, and some of these agents have been approved for the treatment of advanced medullary thyroid cancer or other cancers. Therefore, these agents will be available as *RET* inhibitors for NSCLC with *RET* fusion genes in the clinical setting, and several clinical studies are currently ongoing. In this symposium, the current situation of the development of *RET* inhibitors will be reviewed.

(*JJLC*. 2015;55:885-888)

KEY WORDS — Driver mutation, Fusion gene, *RET*, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Tyrosine kinase inhibitor

Reprints: Makoto Nishio, Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital of JFCR, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan (e-mail: mnishio@jfc.or.jp).

要旨 — 肺癌において driver mutation の探索が盛んに行われている。RET (rearranged during transfection) 遺伝子は、1985年にTakahashiらにより発見された受容体型チロシンキナーゼのひとつであり、甲状腺癌において、甲状腺乳頭癌の20~40%にRET融合遺伝子が存在することと、甲状腺髄様癌においてはRET遺伝子変異が認められることが報告されていた。さらに、2012年に同時期に4つの施設から非小細胞肺癌の約1%にRET融合遺伝子が存在することが報告され、ALKに続く、非小細胞肺癌の新たな標的遺伝子として注目されている。さらにRET阻害作用を有する薬剤として、sorafenib,

sunitinib, cabozantinib, vandetanib, ponatinib, lenvatinib, regorafenib (BAY 73-4506) などがあり、これらはすでに甲状腺癌その他の癌腫において有効性が示され、すでに承認されている。そのため、RET肺癌に対してもすぐにでも臨床導入できる可能性がある。すでにRET融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌を対象に臨床試験が進行中であり、本シンポジウムではこれらの新薬開発について報告した。

索引用語 — Driver mutation, 融合遺伝子, *RET*, 非小細胞肺癌 (NSCLC), チロシンキナーゼ阻害剤

¹公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科。
別刷請求先：西尾誠人，公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科，〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 (e-mail: mnishio@

jfc.or.jp)。
※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム2「肺がんにおける新薬開発～新しい分子標的～」。

背景

進行非小細胞肺癌（NSCLC）に対する治療は、2004年に上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子変異、2007年にALK融合遺伝子がdriver mutationであることが発見され、それらを標的とするEGFR-TKI, ALK-TKIが著効することが示されて大きく変化した。そのためNSCLCにおいてさらなるdriver mutationの探索が盛んに行われ、新たな標的となる可能性のある遺伝子変異が見つかった。

RET (rearranged during transfection) 遺伝子は、1985年にTakahashiらにより発見された受容体型チロシンキナーゼのひとつであり、¹ 甲状腺癌において、甲状腺乳頭癌の20~40%にRET融合遺伝子が存在することと、

甲状腺髄様癌においてはRET遺伝子変異が認められることが報告されていた。2012年に、同時期に4つの施設からNSCLCの約1%にRET融合遺伝子が存在することが報告された。^{2,5} 1つでは、Takeuchiらが1529例の肺癌症例をFISH法を用いてスクリーニングし、14例のRET fusion 遺伝子を発見して報告していた。² 同時期にKohnoらも、ALKに続くNSCLCの新たな標的遺伝子として注目している（Table 1）。また、RETの阻害活性を持つ薬剤はすでに知られており、一部は他の癌腫において臨床導入されているものがある（Table 2）。

我が国においてすでに承認されている薬剤であるものとしてはsorafenibとsunitinibがある。sorafenibはRAF, VEGFR2, FLT3, PDGFR, KITおよびRETの阻害活性を持ち、RETのIC50は50 nM, sunitinibも

Table 1. Identification of Rearranged During Transfection (RET) Fusion Genes in Non-small Cell Lung Cancer

Institution	Fusion type	No. of NSCLC cases	No. of RET fusion	% of RET fusion	Reference
JFCR, Japan	KIF5B-RET, CCDC6-RET	1482	13	0.9	Takeuchi et al. Nat Med. 2012
NCC, Japan	KIF5B-RET	704	13	1.0	Kohno et al. Nat Med. 2012
Foundation Med, USA	KIF5B-RET, C2orf44-ALK	643	12	1.8	Lipson et al. Nat Med. 2012
Seoul Natl Univ, Korea	KIF5B-RET	21	3	14	Ju et al. Genome Res. 2012
Chinese Academy of Sciences, China	CCDC6-RET	202	2	1.0	Li et al. Cell Res. 2012
Nagoya City Univ, Japan	KIF5B-RET	371	3	0.8	Yokota et al. Oncol Rep. 2012
MCSKCC, USA	KIF5B-RET	69	1	1.4	Suehara et al. Clin Cancer Res. 2012
Fudan Univ Shanghai, China	KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET	936	13	1.4	Wang et al. J Clin Oncol. 2012
Tongji Univ, China	KIF5B-RET	392	6	1.5	Cai et al. Cancer. 2013
Korea Res Inst of Bioscience and Biotech, Korea	CCDC6-RET	6	1	17	Kim et al. PLoS One. 2013
MSKCC, USA	KIF5B-RET, TRIM33-RET	31	5	16	Drilon et al. J Thorac Oncol. 2013
Total		4857	66	1.4	

Kohno et al. Cancer Sci, 2013.

Table 2. Small-molecule Inhibitors That Are Active Against RET

Drug	IC50 RET (μM)	Other target	Approval in US	Approval in Japan
Sorafenib	50 nM*	RAF, VEGFR2, FLT3, PDGFR, KIT	Yes	Yes
Sunitinib	220-130 nM†	VEGFR1, 2, FLT3, PDGFR, KIT	Yes	Yes
Vandetanib	100 nM‡	EGFR, VEGFRs, PDGFR	Yes	No
Cabozantinib/XL184	5.2 nM‡	MET, VEGFR2, KIT, FLT3, TEK	Yes	No
Lenvatinib/E7080	1.51 nM§	VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, KIT, PDGFRβ	No	No
Ponatinib/AP24534	25.8 nM¶	BCR-ABL, FLT3, RET, KIT, FGFR, PDGFR, VEGFR	Yes	No
Motesanib/AMG706	66 nM¶	VEGFRs, PDGFR, KIT	No	No

*Craig et al. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2012, †Mologni. Current Medicinal Chemistry 2011, ‡Yakes et al. Cancer Ther 2011, §Yamamoto et al. Vascular Cell 2014, ¶De Falco et al. J Clin Endocrinol Metab 2013, ¶Coxon et al. J of Endocrinological Investigation 2011.

Table 3. Clinical Trials of RET TKIs in *RET* Fusion-positive NSCLC

Drug	Trial number	Sponsor	Phase	Estimated enrollment	Study start date
Cabozantinib/XL184	NCT01639508	MSKCC, USA	Phase II	50	July 2012
Vandetanib/ZD6474	UMIN000010095	NCCE, Japan	Phase II	17	February 2013
Vandetanib/ZD6474	NCT01823068	Seoul National Univ, Korea	Phase II	17	April 2013
Lenvatinib/E7080	NCT01877083	Eisai Co., Ltd.	Phase II	1000	April 2013
Ponatinib/AP24534	NCT01813734	MGH, USA	Phase II	20	June 2013
Sunitinib	NCT01829217	Dana-Farber Cancer Institute, USA	Phase II	35	May 2013
Sorafenib		JFCR, Japan	Feasibility	3-5	March 2012

ClinicalTrials.gov, UMIN.

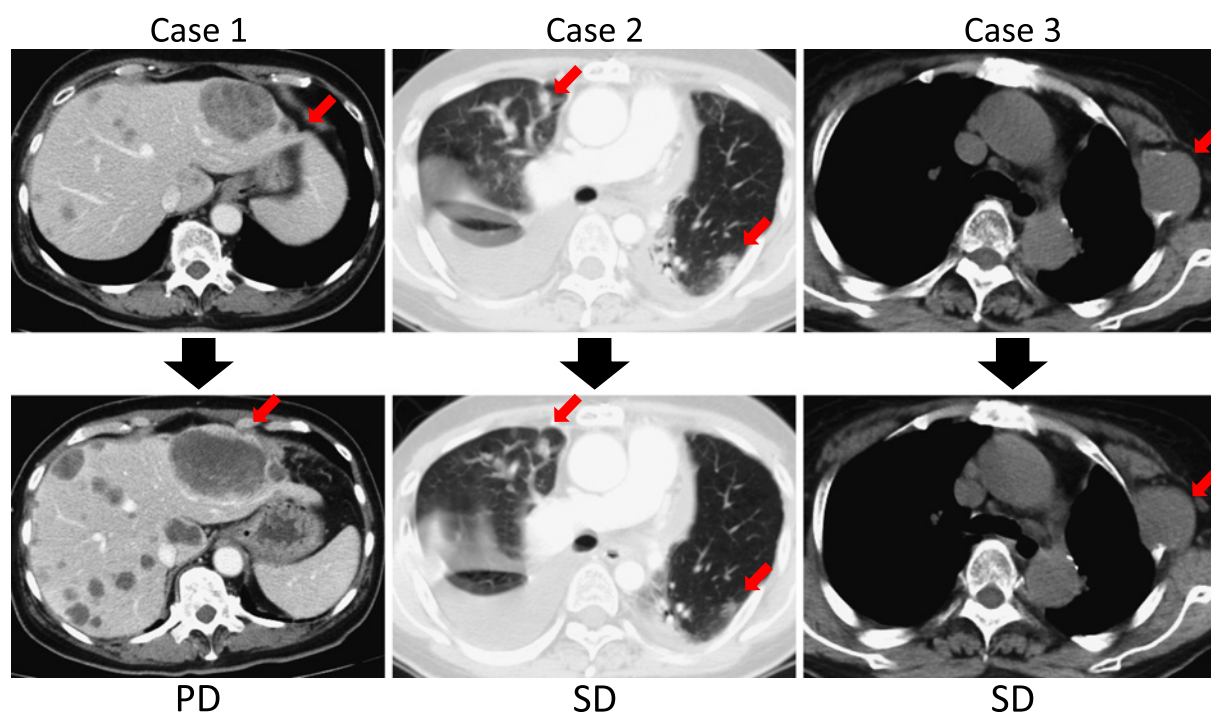


Figure 1. Pilot study of sorafenib for patients with *RET* fusion-positive NSCLCs in JFCR.

VDGFR1, 2, FLT3, PDGFR, KIT および *RET* の阻害活性を持ち、その IC₅₀ は 220~130 nM と報告されている (Table 2).

また、海外において承認されている vandetanib や cabozantinib がある。

本報告では、現在の *RET* を標的とした薬剤の開発状況について報告した。

方法

現在進行中の、*RET* 融合遺伝子を持つ NSCLC を対象とした臨床試験を ClinicalTrials.gov, UMIN で検索した。また、当院で行った sorafenib を用いた pilot 試験についても報告する。

結果

6つの臨床試験が ClinicalTrials.gov と UMIN に登録されており、当院で行っている臨床試験を含め計7つが現在進行中であり、cabozantinib, vandetanib, lenvatinib, ponatinib, sunitinib と sorafenib が検討されている (Table 3)。しかし、症例数は 17~50 例と小規模な single arm の試験であった。これまでに cabozantinib の試験の、はじめの 3 例中 2 例の PR および 8 か月の SD が得られたことが、Cancer Discover に報告されている。

また、我々の施設で行われた sorafenib の pilot 試験では、奏効例はなく、3 例中 2 例の SD と 1 例の PD であったが、腫瘍の縮小効果を認めた (Figure 1)。

結 論

RET 融合遺伝子は NSCLC の新たな標的としてその阻害剤が開発中である。

すでに一部の症例において RET 阻害作用を持つ cabozantinib や sorafenib で腫瘍縮小効果も確認されており、今後の臨床試験の結果が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：西尾誠人 [講演料など] 中外製薬 (株), ファイザー (株), 日本イーライリリー (株), 小野薬品工業 (株)[委受託研究 (治験等)] ノバルティスファーマ (株), 中外製薬 (株), 小野薬品工業 (株), 日本イーライリリー (株), 武田バイオ開発センター (株), 大鵬薬品工業 (株), クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン (株)

REFERENCES

1. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42:581-588.
2. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18:378-381.
3. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 2012;18:375-377.
4. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*. 2012;18:382-384.
5. Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res*. 2012;22:436-445.