

INVITED REVIEW ARTICLE

希少頻度のドライバー遺伝子陽性肺癌の大規模スクリーニングと治療開発

松本慎吾¹

Development of Molecular-targeted Therapy Through Large-scale Genome Screening for Rare Oncogene Driver-positive Lung Cancer

Shingo Matsumoto¹

¹*Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan.*

ABSTRACT — Lung cancers stratified by oncogene drivers have shown drastic responses to genotype-matched molecular-targeted therapies; however, many of the oncogene driver alterations occur rarely in lung cancer. Thus, in 2013, a nationwide screening system, Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan), was established to screen for these rare oncogene drivers. In the LC-SCRUM-Japan, a variety of oncogene driver-positive patients have been identified through the large-scale screening (more than 6000 patients), contributing to the development of molecular-targeted therapies for oncogene driver-positive lung cancers. This nationwide project will facilitate the further development of precision medicine for lung cancer, overcoming therapeutic resistance and identifying true biomarkers for immune-checkpoint inhibitors.

(*JJLC*. 2018;58:252-257)

KEY WORDS — Lung cancer, Oncogene driver, Genome screening, LC-SCRUM-Japan

Corresponding author: Shingo Matsumoto.

要旨 — ドライバー遺伝子を標的とする肺癌薬物治療は劇的な効果をもたらすことが明らかにされたが、その遺伝子異常の多くは極めて希少であり、治療開発のためには大規模な遺伝子スクリーニングが必要である。我が国では、2013年に、全国規模の肺癌遺伝子スクリーニングネットワーク（Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan : LC-SCRUM-Japan）が構築され、これまでに6000例を超える大規模

スクリーニングによって希少なドライバー遺伝子陽性肺癌の治療開発につながってきた。今後も、この全国ネットワークを通じて、分子標的薬開発の推進、治療薬耐性の克服、免疫チェックポイント阻害薬の真のバイオマーカー同定など、肺癌 precision medicine のさらなる確立が期待される。

索引用語 — 肺癌、ドライバー遺伝子、遺伝子スクリーニング、LC-SCRUM-Japan

はじめに

がんゲノムに基づく precision medicine（最適医療）の確立に向けて、ドライバー遺伝子を標的とする薬物治療の開発が著しい。非小細胞肺癌では、これまでの EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子を標的とする治療に加え、2017年には ROS1 融合遺伝子を標的とする治療、続けて2018年3月には BRAF 遺伝子変異を標的とする治療が承認された。さらに、MET、RET、HER2 などその他のド

ライバー遺伝子を標的とする治療開発が盛んに行われており、今後、肺癌における precision medicine の確立が加速することが期待される。しかしながら、これらの遺伝子異常の多くは、非小細胞肺癌の1~3%と極めて希少であり、治療開発にあたっては臨床試験の対象となる患者の集積が最大の難関である。そこで2013年、我が国では、希少なドライバー遺伝子陽性肺癌を同定し、治療開発を推進することを目的に、全国規模の肺癌遺伝子スクリーニングネットワーク（Lung Cancer Genomic Screening

¹国立がん研究センター東病院呼吸器内科。

論文責任者：松本慎吾。

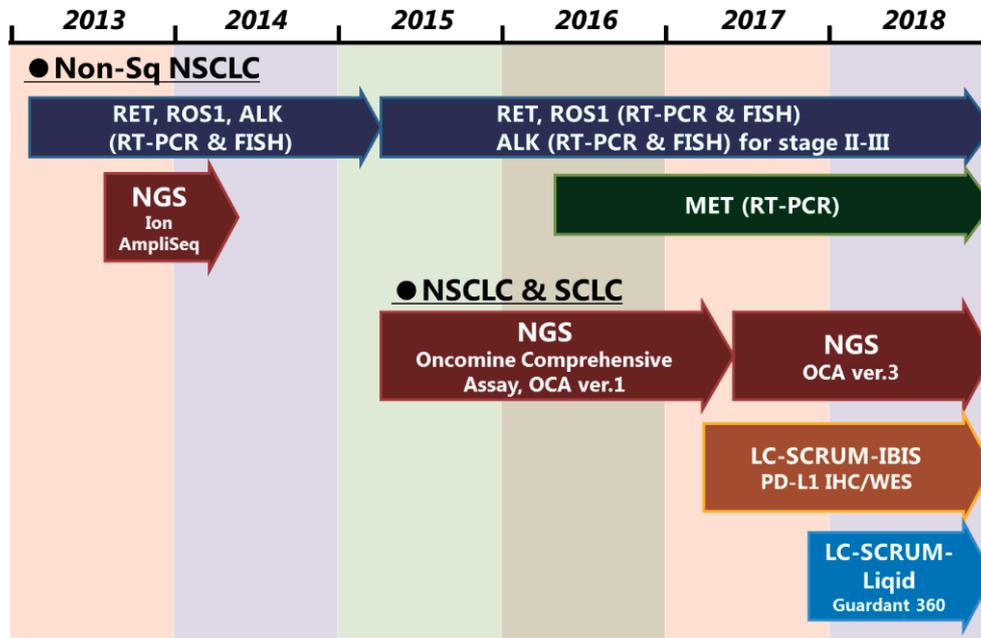


Figure 1. Molecular screening in LC-SCRUM-Japan.

Project for Individualized Medicine in Japan : LC-SCRUM-Japan) が構築された。本稿では、LC-SCRUM-Japan のこれまでの取り組みと、治療開発における成果を紹介する。

RET 融合遺伝子の発見と LC-SCRUM-Japan の設立

LC-SCRUM-Japan の立ち上げのきっかけは、肺癌における RET 融合遺伝子の発見であった。2012 年、日本、韓国、米国の計 4 つの研究グループから、肺癌の新規ドライバー遺伝子として RET 融合遺伝子が報告された。¹⁴ このうち本邦からの報告は、Takeuchi ら¹ と Kohno ら² の報告であり、彼らの報告では、この RET 融合遺伝子陽性細胞の増殖は、RET 活性を阻害するバンダニブ、スニチニブ、ソラフェニブによって抑制されることも証明された。その後、RET 融合遺伝子を有するヒト肺癌細胞株 LC-2/ad も発見され、この細胞を移植したマウスゼノグラフトモデルでは、バンダニブ投与で著明に腫瘍が縮小することが示された。⁵ このように、肺癌の新規標的として RET 融合遺伝子が発見され、かつ、それに対する治療薬の候補が判明したこと、さらには、これらがいずれも本邦からの報告であったことから、直ちに我が国で新たな標的治療の開発を、という機運が高まったのであったが、この融合遺伝子の頻度が非小細胞肺癌の 1~2% であり、それまで低頻度と言われていた ALK 融合遺伝子よりさらに希少であることから、治療開発にあたり最初でかつ最大の障壁は RET 融合遺伝子陽性の肺癌患

者をいかにして見つけるかであった。そこで国立がん研究センター東病院の後藤らが中心となって立ち上げたのが、我が国初の全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク、LC-SCRUM-Japan である。この LC-SCRUM-Japan における遺伝子スクリーニングは、当時の厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)の研究費をもとに、2013 年 2 月より開始された (Figure 1)。全国各施設から EGFR 変異陰性の非扁平上皮非小細胞肺癌検体が提出され、RT-PCR 法と FISH 法で RET を含む 3 種類の融合遺伝子 (RET, ROS1, ALK) が解析された。これにより同定された RET 融合遺伝子陽性肺癌 (RET 肺癌) の患者は「RET 融合遺伝子を有する局所進行/転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象としたバンダニブの第 II 相試験(LURET 試験)」に登録された。また、RET 肺癌だけでなく、同定された ALK 融合遺伝子陽性肺癌 (ALK 肺癌) や ROS1 融合遺伝子陽性肺癌 (ROS1 肺癌) の患者もそれぞれ対象となる臨床試験へ登録された。さらに、2015 年 2 月には、この LC-SCRUM-Japan と消化器癌の遺伝子スクリーニングネットワーク GI-Screen-Japan が統合し、15 社を超える製薬企業との共同研究による産学連携の全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト (SCRUM-Japan) が開始された (Figure 2)。このプロジェクトでは、次世代シーケンサー (next-generation sequencer : NGS) を用いた遺伝子パネル検査 (Oncomine Comprehensive Assay) を用いた、がん関連の 143 遺伝子 (現在は 161 遺伝子) のスクリーニングによって、様々な分子標的治療開発につなげることが可

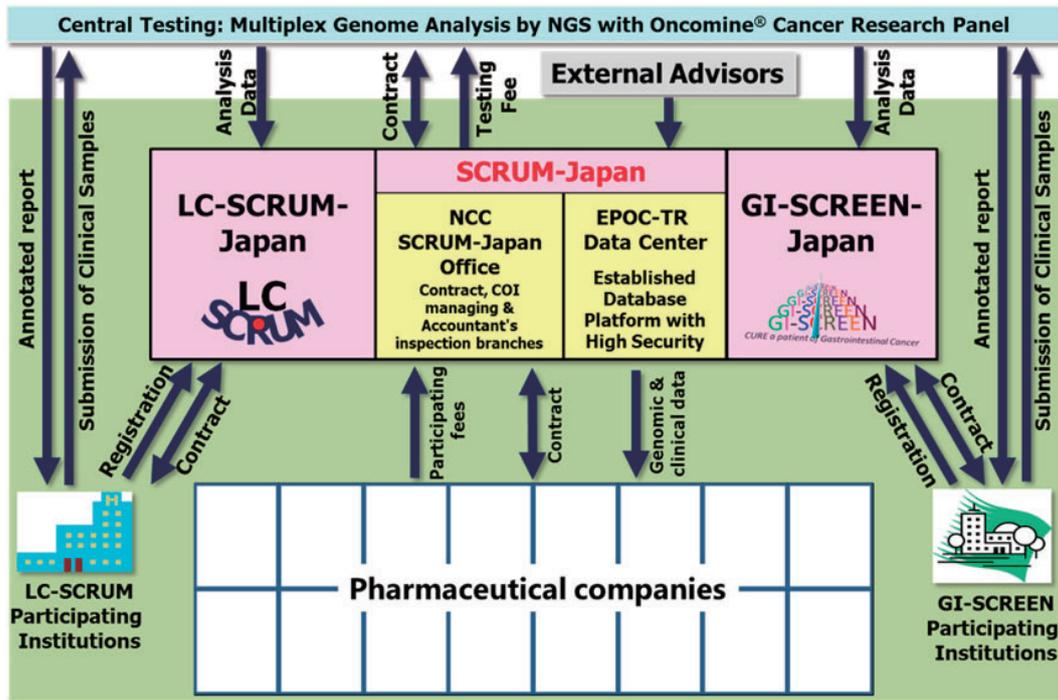


Figure 2. Industry-academia collaborative nationwide cancer genome screening project (SCRUM-Japan).

能となった。また、LC-SCRUM-Japanでは、NGSを用いた遺伝子パネル検査の導入とほぼ同時期に、スクリーニングの対象を、それまでの非扁平上皮非小細胞肺癌に加えて、扁平上皮癌と小細胞癌にも拡大した (Figure 1)。2016年4月からは、肺癌の新たな標的として注目されている *MET* 遺伝子のエクソン14スキッピングの検出を目的としたRT-PCR解析も、その他の遺伝子解析と並行して実施している。

LC-SCRUM-Japanにおける遺伝子スクリーニング結果

開始から約5年間で、LC-SCRUM-Japanには全国47都道府県から263施設が参加し、合計6190例の肺癌患者 (非扁平上皮非小細胞肺癌4958例、扁平上皮癌607例、小細胞癌625例) が登録された (Figure 3)。提出された検体の遺伝子解析成功割合は、RT-PCRが95% (4700/4958例)、NGS解析が92% (4216/4602例) と良好であった。

この5年間のスクリーニングで、*RET* 肺癌122例 (2%)、*ROS1* 肺癌155例 (3%)、*ALK* 肺癌107例 (2%) が同定され、このうち19例の*RET* 陽性例がLURET試験に登録された。また26例の*ROS1* 陽性例が*ROS1* 肺癌に対するクリゾチニブの第II相試験 (OO12-01試験) に、3例の*ALK* 陽性例が*ALK* 肺癌の臨床試験 (J-ALEX試

験、LOGIC1401試験)に登録されている。さらに、2015年から開始されたNGSを用いた遺伝子パネル検査では、これら以外にも様々なドライバー遺伝子陽性の肺癌患者が見つかり (Figure 4)、この期間に国内で実施されていた種々の分子標的薬臨床試験の対象候補となったのは合計832例で、そのうち144例 (17%) が実際に各臨床試験に登録された。

RET融合遺伝子陽性肺癌に対する治療開発

前述の通り、LURET試験には、当初の計画通り2年間で19例の*RET* 肺癌患者が登録された。特筆すべきは、登録例の多く (12例) は試験実施施設以外の施設からの紹介で登録されたこと、さらにそのうち5例は他県の施設からの紹介であったことである。まさに全国の肺癌臨床医、病理医の総力でもって完結した臨床試験であった。その結果、適格例17例で奏効割合53% (95%信頼区間: 31~74%) であり (Figure 5)、主要評価基準を満たしたことから*RET* 肺癌に対するバンデタニブの有効性が証明された。⁶ *RET* 肺癌の希少性から、第III相の比較試験でこの有効性を検証することは困難であるため、この第II相試験の結果と、並行して集積されたヒストリカルコントロールデータを用いて、現在、*RET* 肺癌に対するバンデタニブの承認申請の準備が進められている。

さらにLURET試験に引き続いて行われた*RET* 肺癌

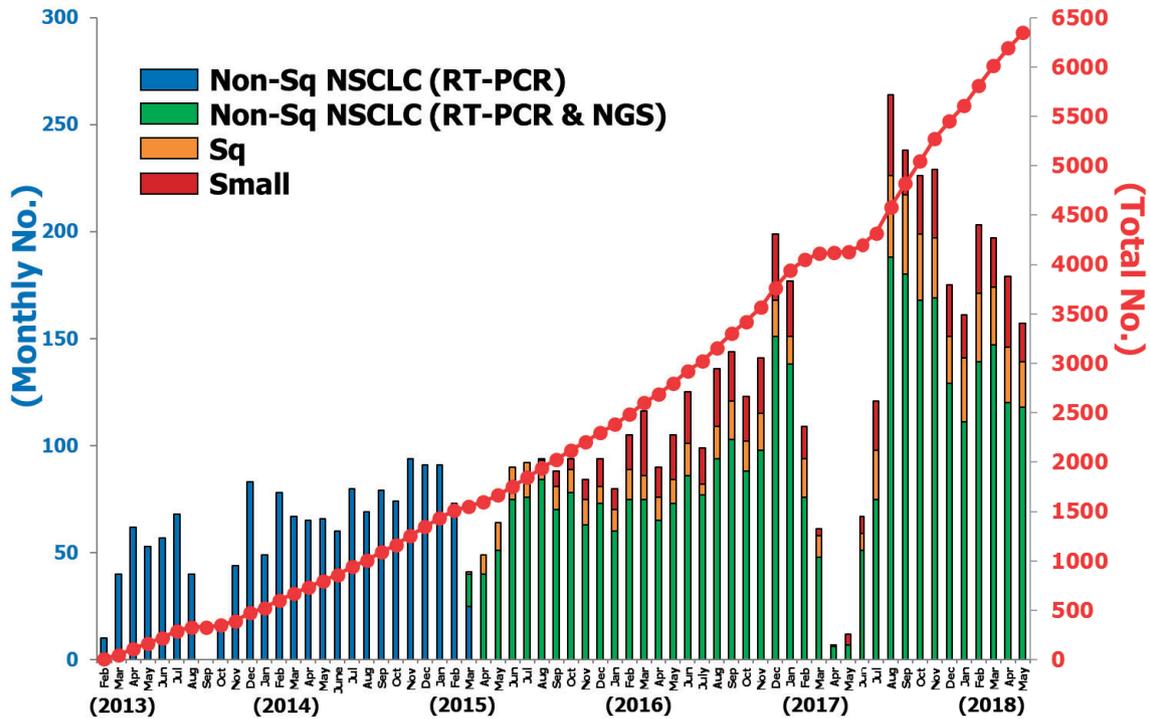


Figure 3. Patient enrollment in LC-SCRUM-Japan. A total of 6190 lung cancer patients have been enrolled in LC-SCRUM-Japan as of April 2018.

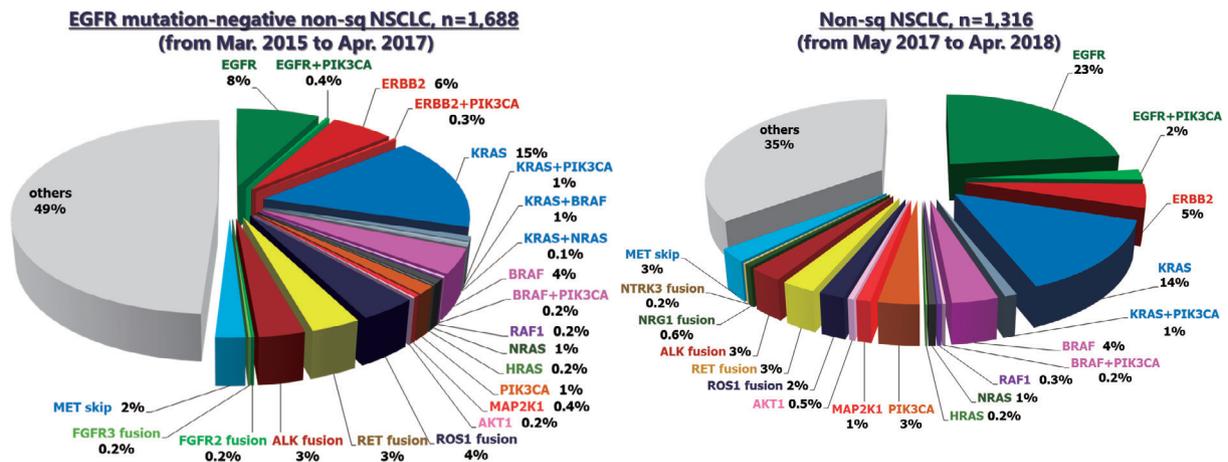


Figure 4. Oncogene drivers detected by multi-gene panel testing with NGS in LC-SCRUM-Japan.

に対するアレクチニブの臨床第 II 相試験 (ALL-RET 試験)にも、2 年間で全国各施設から 35 例の RET 肺癌患者が登録された。すでに症例集積は完了しており、今後、最終の解析結果が報告される予定である。

このように我が国で希少な RET 肺癌に対する臨床試験が実施可能であったことは、海外の製薬企業から注目されるようになり、2018 年には RET 肺癌に対する新規 RET 阻害薬の企業治験が開始される予定である。

ROS1 融合遺伝子陽性肺癌に対する治療開発

ROS1 肺癌に対しては、2013 年から 2015 年にかけて、東アジア 4 カ国 (日本、中国、韓国、台湾) でクリゾチニブの臨床第 II 相試験 (OO12-01 試験) が実施された。この試験には、我が国から、わずか 1 年 4 カ月で 26 例の ROS1 肺癌患者が登録された。東アジア 4 カ国では計 127 例が登録され、奏効割合は 71.7% (95% 信頼区間: 63.0~

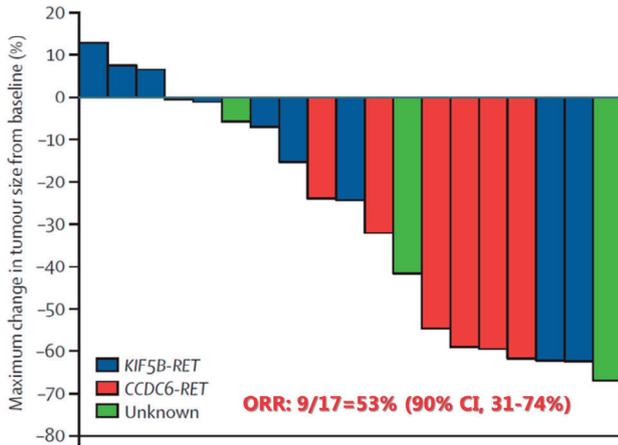


Figure 5. Best percent change in the target tumor burden from baseline during vandetanib treatment for *RET*-rearranged lung cancer (LURET study).

79.3%), 無増悪生存期間中央値は 15.9 カ月 (95% 信頼区間: 12.9~24.0 カ月)であり, 良好な治療成績が示された (Figure 6).⁷ この試験結果をもって, 我が国では, 2017 年 5 月に *ROS1* 肺癌に対するクリゾチニブの適応拡大が承認されている. 合わせて, クリゾチニブのコンパニオン診断薬として, 「OncoGuide AmoyDx *ROS1* 融合遺伝子検出キット」が承認されたが, この診断薬の承認申請においては, LC-SCRUM-Japan における *ROS1* 融合遺伝子の解析データも活用された.

また, クリゾチニブ以外にも, ロルラチニブ, DS-6051b, エントレクチニブなどの *ROS1* を標的とした治療薬の臨床試験に, LC-SCRUM-Japan の遺伝子スクリーニングで同定された *ROS1* 肺癌患者が登録されており, LC-SCRUM-Japan は *ROS1* 肺癌の治療開発にも大きく貢献している.

今後の展開

このように LC-SCRUM-Japan は, 大規模な遺伝子スクリーニングを通じて, 様々な希少頻度のドライバー遺伝子陽性肺癌の治療開発に貢献してきた. 現在, 新規 *RET* 阻害薬や, *MET* エクソン 14 スキッピング, *EGFR* エクソン 20 挿入変異, *HER2* 変異/増幅などに対する標的薬の治療開発が実施あるいは予定されており, 引き続きこの大規模スクリーニングによって, 各々臨床試験への患者登録を推進していく予定である. さらに, 治療薬耐性の克服, 免疫チェックポイント阻害薬の真のバイオマーカー同定など, 肺癌薬物治療において解決すべき課題はまだ多い. これらの課題に対して, LC-SCRUM-Japan では, 血漿中のがん由来 DNA (リキッドバイオプシー) を用いた遺伝子解析 (LC-SCRUM-Liquid), 免疫バ

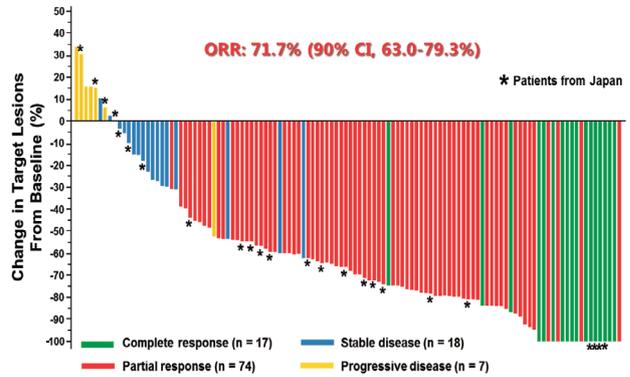


Figure 6. Best percent change in the target tumor burden from baseline during crizotinib treatment for *ROS1*-rearranged lung cancer (OO12-01 study).

イオマーカー探索研究 (LC-SCRUM-IBIS) も, これまでの遺伝子スクリーニングと並行して実施している (Figure 1). また, これらの解析データと患者臨床情報も統合した臨床ゲノムデータベースの構築や, 大規模データベースの情報整理や有効活用のために人工知能の導入も計画している.

おわりに

この 5 年間, LC-SCRUM-Japan の大規模遺伝子スクリーニングが順調に進み, かつ, 希少なながらも様々なドライバー遺伝子陽性肺癌の治療開発に貢献できたのは, 全国の肺癌臨床医, 病理医の肺癌 precision medicine に対する意識の高さと良質な検体採取に尽きる. 今後も, LC-SCRUM-Japan の全国ネットワークを基盤に, 全国のアカデミアの総力によって肺癌 precision medicine のさらなる確立を期待する.

本論文内容に関連する著者の利益相反: 松本慎吾 [講演料など] ファイザー [委受託研究 (治験等)] ノバルティス, メルク, 中外

REFERENCES

1. 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.
2. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nanno T, et al. *KIF5B-RET* fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 2012;18:375-377.
3. 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.
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. Suzuki M, Makinoshima H, Matsumoto S, Suzuki A, Mimaki S, Matsushima K, et al. Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2013;104:896-903.
 6. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:42-50.
 7. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:1405-1411.