



## 分子標的薬が有効な患者群を遺伝子変異に基づき同定 大腸がんの個別化医療につながる発見

### ハイライト

- 大腸がんでは抗 EGFR 抗体（分子標的薬）が使用される。
- がんゲノム検査によりこれまで明らかではなかったタイプの BRAF 遺伝子変異が 2-3%の大腸がんに見つかるが、抗 EGFR 抗体の効果は不明であった。
- 大腸がん 5000 例以上を解析した国際共同研究により、BRAF 遺伝子変異が 3 種類に分類され、そのうちの 1 つのタイプでは抗 EGFR 抗体が有効であることが示された。

愛知県がんセンターがん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野の衣斐寛倫分野長、国立がん研究センター東病院消化管内科の吉野孝之科長のグループは、米国ハーバード大学、メモリアルスローンケタリングがんセンターとの国際共同研究により、BRAF 遺伝子変異を有する大腸がんに対する新たな個別化治療を提唱することに成功しました。

研究グループは、近年遺伝子パネル検査と呼ばれる多数の遺伝子異常を同時に検討する手法が導入されたのに伴い、これまで知られていた BRAF 遺伝子変異とは異なるタイプの BRAF 遺伝子変異が大腸がんの 2-3%に存在することに注目、これらの遺伝子変異を有する大腸がんにおいて、分子標的薬（抗 EGFR 抗体）が有効か検討することにしました。まず、細胞株・マウスモデルを用いた検討から BRAF 遺伝子変異を 3 つのタイプに分類し、このうち 1 つのタイプでは、抗 EGFR 抗体が有効な可能性がある知見を得ました。このことを実際に抗 EGFR 抗体で治療された患者さんで検討することにしましたが、今回対象となる BRAF 遺伝子変異は頻度が低く、多くの症例が必要でした。そこで、2015 年から遺伝子パネル検査を用いて実施されてきた産学連携全国がんスクリーニングプロジェクトである SCRUM-Japan GI-SCREEN の基盤を活用するとともに、米国ハーバード大学およびメモリアルスローンケタリングがんセンターと国際共同研究を行うことで、日米合わせて 5000 例を超える症例を解析し抗 EGFR 抗体で治療された BRAF 遺伝子変異を有する大腸がん 40 例を抽出することに成功しました。これらの症例の解析により、抗 EGFR 抗体が、実際に特定の BRAF 遺伝子変異を有する大腸がんでは有効なことを証明しました。がん遺伝子パネル検査は本年 6 月より保険適用となり、今後 BRAF 遺伝子変異を持つ大腸がんが多く見つかることが予想されます。そのような患者さんに対し、遺伝子変異の種類に応じた個別化医療が可能となることを示しました。

本研究は米国癌学会が発行する Clinical Cancer Research 誌に 9 月 12 日に発表されます。

### 研究の背景

大腸がんによる死亡者数は年間 5 万人程度で、男性のがん死亡の第 3 位、女性では第 1 位の原因です。進行・再発の大腸がんに対しては主に抗がん薬による薬物療法がおこなわれますが、抗

EGFR 抗体薬は細胞表面にある EGFR と呼ばれるスイッチをブロックし、がん細胞が増えるのを抑制します。一方で、EGFR を抑制しても、別のタンパクに異常があると効果がなくなることもわかっており、治療前に RAS・BRAF 遺伝子の異常の有無を検査し、異常がある場合には抗 EGFR 抗体を使用しないことになっています。最近、多数の遺伝子変異について一度に詳細に検査する遺伝子パネル検査が導入され、BRAF 遺伝子にこれまで調べていた異常とは別の異常が大腸がん患者さんの 2-3%に存在することが分かってきました。しかし、新たな BRAF 遺伝子異常が見つかったがん患者さんに対し、抗 EGFR を使用するべきかについては明らかではありませんでした。

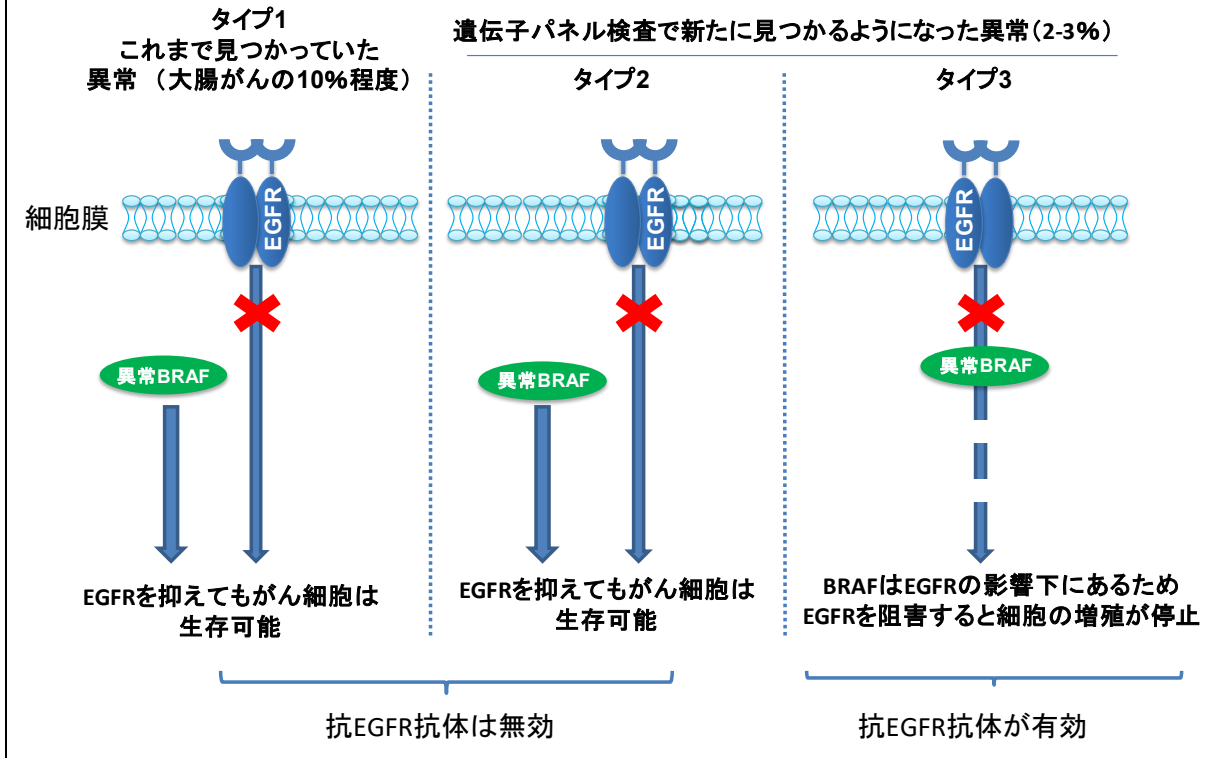
## 研究内容と成果

先行していた研究および、がん細胞株、マウスを用いた実験から、BRAF 遺伝子変異を 3 つのタイプに分類しました (図)。タイプ 1 は以前より抗 EGFR 抗体が効かなくなると考えられている変異、タイプ 2 とタイプ 3 は遺伝子パネル検査により新たに見つかる変異です。マウスの実験では、タイプ 3 の遺伝子変異はタイプ 2 と比べて、がん細胞の増殖に EGFR の関与が大きいと考えられました。従って、タイプ 3 では抗 EGFR 抗体が効く可能性が考えられました。

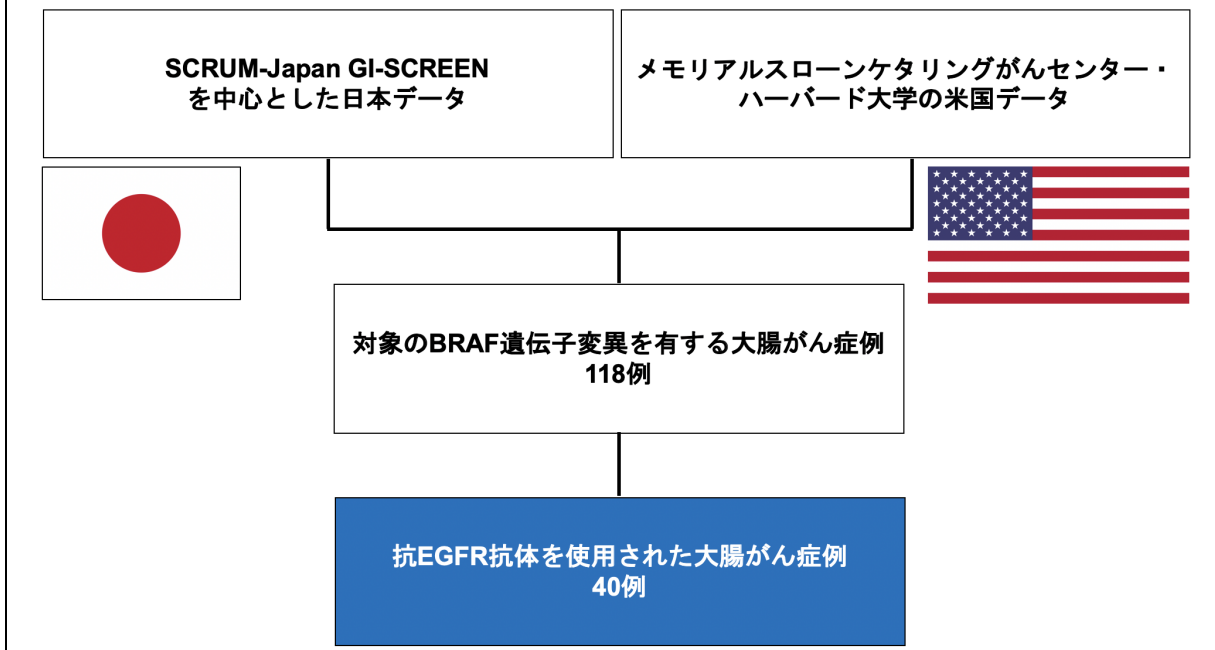
しかしながら、BRAF 遺伝子異常のタイプ 2 とタイプ 3 の異常は、両者を合わせても 2-3%と少なく、これらの患者さんにおける抗 EGFR 抗体の効果を検証するには多くの患者さんのデータが必要でした。このため、愛知県がんセンターに加え、国立がん研究センター東病院を中心とした産学連携全国がんスクリーニングプロジェクト (SCRUM-JAPAN GI-SCREEN) ・米国メモリアルスローンケタリングがんセンター ・ハーバード大学と国際共同研究を行い、5000 例を超える遺伝子パネル検査を行った大腸がん症例を解析したところ、タイプ 2 またはタイプ 3 の BRAF 遺伝子変異を有し抗 EGFR 抗体を使用した患者さんが 40 人見つかりました。

40 人の患者さんにおける抗 EGFR 抗体の効果を解析したところ、タイプ 2 の患者さんでは 12 人中 1 人のみ効果があったのに対し、タイプ 3 の BRAF 変異を有する患者さんでは 28 人中 14 人と多くの症例で抗 EGFR 抗体の効果があることが判明しました。

## BRAF遺伝子変異の機能に基づく抗EGFR抗体の個別化治療



## 遺伝子パネル検査で新たに見つかるようになったBRAF遺伝子変異症例の抽出



### 今後の展望

本研究により、BRAF 遺伝子変異のうちタイプ 3 に分類される遺伝子変異を有する症例では抗EGFR 抗体の効果が期待できることとなります。研究グループでは以前にタイプ 1 の遺伝子変異を

有する患者さんに対し有効な治療法についても報告しており、今回の報告と合わせ、BRAF 遺伝子変異を有する患者に対し遺伝子変異より個別化した有効な治療法を提示できるようになると思われます。今後も遺伝子パネル検査で見つかる様々な遺伝子異常に対応した治療法の開発を続ける予定です。

#### 研究支援

日本学術振興会 国際共同研究加速基金

日本学術振興会 基盤研究 (C)

武田科学振興財団 医学系研究助成

#### 掲載論文

##### 【タイトル】

Response to anti-EGFR therapy in patients with BRAF non-V600 mutant metastatic colorectal cancer

##### 【著者】

Rona Yaeger, Daisuke Kotani, Sebastián Mondaca, Aparna Parikh, Hideaki Bando, Emily Van Seventer, Hiroya Taniguchi, HuiYong Zhao, Claire Thant, Elisa de Stanchina, Neal Rosen, Ryan B. Corcoran, Takayuki Yoshino, Zhan Yao, Hiromichi Ebi

##### 【掲載誌】

Clinical Cancer Research

#### 問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野

分野長 衣斐寛倫 (えびひろみち)

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 9703)

E-mail : hebi@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略室

川津・鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : kosuzuki@aichi-cc.jp

国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室 (柏キャンパス)

郵便番号 : 277-8577

住所：千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Tel：04-7133-1111（代表）

Fax：04-7130-0195

E-mail：[ncc-admin@ncc.go.jp](mailto:ncc-admin@ncc.go.jp)