非小細胞肺がんのゲノム医療

泉　大樹†　松本慎吾　後藤功一

IRYO　Vol. 74　No. 5（231－235）2020

【キーワード】ドライバー遺伝子，分子標的薬，マルチ遺伝子解析，リキッドバイオプシー，薬剤耐性

はじめに

がんゲノム医療とは，がんのゲノム情報に基づいて行う最適な医療である．非小細胞肺がんでは，がんの発生や進展に直接的な関わりを持つドライバー遺伝子の異常が数多く同定されており，このドライバー遺伝子による患者層別化に基づいた分子標的治療が，従来の殺細胞性抗がん剤治療に比べて，患者の予後を大きく改善することが明らかとなっている．したがって，非小細胞肺がんにおけるゲノム医療とは，個々のドライバー遺伝子異常を確実に診断し，それに基づいて最適な治療を選択することである．本稿では，非小細胞肺がんにおけるゲノム医療の現状および今後の展望について述べる．

非小細胞肺がんにおけるドライバー遺伝子と分子標的治療

非小細胞肺がんにおけるゲノム医療の先駆けは，EGFRに対する分子標的治療であった．2004年にEGFR遺伝子変異が発見され[1]，この変異を有する肺がん（EGFR肺がん）にEGFR阻害薬がきわめて有効であることが示された[2]．その後，ALK融合遺伝子，ROS１融合遺伝子，BRAF V600E変異を標的とした治療開発が次々に行われ，いずれも分子標的薬の有効性が明らかにされたことから，現在，これら４つの遺伝子異常を有する肺がんに対して各々の分子標的薬が承認されている．

また，これら以外にも，RET融合遺伝子，METエクソン14スキッピング変異，KRAS遺伝子変異，HER２遺伝子変異，NRG１融合遺伝子等，さまざまなドライバー遺伝子がすでに同定されており[3]，現在各々を標的とする治療開発が盛んに行われている．過去の大規模な臨床研究では，ドライバー遺伝子異常を有し，かつ分子標的薬で治療された非小細胞肺がん患者は，ドライバー遺伝子陰性の患者やドライバー遺伝子が陽性であっても分子標的治療を受けていない患者と比較して生存期間が明らかに長いことが示されており（図１）[3]，個々の患者のドライバー遺伝子を確実に診断するだけでなく，診断された遺伝子異常に応じて適切な薬剤で治療することが最も重要である．

一方で，ドライバー遺伝子を標的とする治療は一時的に劇的な治療効果を示すが，経過中にほぼ全例で薬剤耐性化をきたす．その耐性機序は主に，①標的遺伝子の異常（耐性変異，増幅），②側副経路の

国立がん研究センター東病院　呼吸器内科　†医師
著者連絡先：泉　大樹　国立がん研究センター東病院　呼吸器内科　〒277–8577　千葉県柏市柏の葉６－５－１
e-mail：hiroizum@east.ncc.go.jp,
（2020年３月23日受付，2020年５月８日受理）
Precision Medicine in Non-small Cell Lung Cancer
Hiroki Izumi, Shingo Matsumoto and Koichi Goto, National Cancer Center Hospital East
（Received Mar. 23, 2020, Accepted May 8, 2020）
Key Words：driver gene alteration, molecular targeted therapy, multiplex gene panel testing, liquid biopsy, drug resistance