

論文内容の要旨

論文提出者氏名 吉村彰紘

論文題目

Clinical Characteristics of Osimertinib Responder in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR-T790M Mutation.

論文内容の要旨

2019 年の国立がん研究センターの最新がん統計によると、がんによる死亡者数は年間 37 万人にのぼり、その中で肺がんは最も多く 75000 人を越えている。さらに本邦だけでなく他の多くの先進国においても肺がんは依然増加傾向にある。原発性肺がんは非小細胞がん・小細胞がん組織学的に分類されるが、非小細胞肺がんは肺癌全体の 85%を占めており診断・治療法の進歩が望まれている。非小細胞肺がんの治療法の中で最も根治性の高い方法は手術的切除であるが、約半数の患者は手術適応がない進行期の状態で発見される。これら手術適応のない患者の治療の主体は化学療法である。

2004 年に非小細胞肺がんにおける EGFR 遺伝子変異が発見され肺がん化学療法が発展した。EGFR 遺伝子が癌化のメカニズムに関与していることが判明し、EGFR の酵素活性であるチロシンキナーゼ活性を抑制するチロシンキナーゼ阻害薬が治療薬として開発された。EGFR 遺伝子変異を有する症例では、EGFR-TKI が 70-80%の症例で奏効するのに対して、変異を有さない症例では、奏効率は 10%程度である。しかし、EGFR 遺伝子変異を有するにもかかわらず抗腫瘍効果が異なる症例が散見される。

また、これまでに、EGFR-TKI の獲得耐性機構として、EGFR 自身による耐性変化 (EGFR-exon20 T790M 変異)、バイパスシグナルを介した耐性 (Met 遺伝子増幅、HGF 発現、AXL 発現、IGF1R 発現、HER2 遺伝子増幅など)、その他 (上皮間葉転換、小細胞がん転化など) が報告され、EGFR 阻害薬耐性腫瘍を用いた研究でその頻度も明らかにされてきている。我々も AXL および IGF1R を介した耐性メカニズムに着目し、それらの分子が高発現している肺癌細胞株および臨床検体では EGFR-TKI の効果が劣ること、さらに肺癌細胞株を用いた研究で EGFR-TKI にそれぞれの阻害薬を併用することでさらなる抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。これらの獲得耐性のうちの代表的な耐性機構である EGFR-exon 20 の部位に出現する T790M 耐性変異は獲得耐性症例の約半数で見られ、その克服薬として第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブが登場した。臨床試験で EGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんに対してオシメルチニブは奏効率が 70%程度と良好な成績を収め、また、それまでの標準治療であるプラチナ併用化学療法と比較して有意に予後を改善させ、EGFR-TKI 耐性後の EGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんに対して承認された。しかし、EGFR-TKI 治療後の T790M 遺伝子変異の発現およびオシメルチニブの効果に関するそれぞれのバイオマーカーに関する報告はない。

そこで、我々は、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象に、EGFR-TKI 耐性機構としての T790M 変異に焦点を当て、EGFR-TKI の治療効果を含めた臨床的背景と T790M 変異の発現頻度の関連について、さらに EGFR-TKI 耐性後の EGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象に、初回 EGFR-TKI の治療効果を含めた臨床的背景とオシメルチニブの治療効果との関連について検証した。

2014 年 5 月から 2018 年 1 月までに国内 5 施設で EGFR-TKI 耐性後に再生検が実施された 78 例の EGFR 遺伝子陽性非小細胞肺癌症例を対象に EGFR-T790M 遺伝子の有無に関して後方視的に検討した。EGFR-TKI 耐性後に再生検を施行した 78 例のうち、EGFR-T790M 遺伝子変異陽性は 39 例で、陰性は 39 例であった。EGFR-T790M 遺伝子変異陽性群は陰性群と比較して初回 EGFR-TKI 治療において有意に高い奏効率を示していた(89.7% vs 51.2%, $p < 0.001$)。さらに、奏効率だけでなく EGFR-T790M 遺伝子変異陽性群は陰性群と比較して、初回 EGFR-TKI による腫瘍縮小率が有意に高く(42.7% vs 24.0%, $p = 0.001$)、腫瘍縮小率は独立した予測因子であった($p = 0.023$)。さらに、T790M 遺伝子変異陽性群の内、オシメルチニブが投与された 27 例について解析したところ、初回 EGFR-TKI における無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)は、オシメルチニブ治療による PFS と有意な正の相関を示した ($p = 0.021$)。また、オシメルチニブ奏効群では、オシメルチニブ治療による PFS および全生存期間が有意に延長した ($p = 0.009$, $p = 0.021$)。

これまでに EGFR-TKI の縮小率に関しては EGFR-TKI の PFS と関連することが報告されているが、それだけでなく EGFR-TKI の効果は EGFR-TKI の耐性メカニズムの予測因子になること、また EGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの効果予測因子でもあることが明らかになった。EGFR 遺伝子変異陽性でも症例ごとに EGFR-TKI の治療効果が異なるが、我々の検討によりこれは症例ごとに腫瘍内不均一性 (Heterogeneity)により EGFR シグナルへの依存度に違いがあり、その結果として抗腫瘍効果や獲得耐性に違いが生まれることが示唆された。現在、様々な新規分子標的薬剤が登場し使い分けが非常に重要になってきているが、本研究を元に今後の EGFR-TKI の耐性メカニズムのさらなる解明につながることを期待できる。