

・招待講演(2)

肺癌診療における分子生物学の役割

Roles of molecular biology in lung cancer diagnosis and treatment

中村 治彦

Haruhiko NAKAMURA

聖マリアンナ医科大学 呼吸器外科 分子病態情報研究講座

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL 044-977-8111 ex 3230

E-mail: h-nakamura@marianna-u.ac.jp

悪性腫瘍の治療成績は早期診断法の普及と治療法の進歩により、近年、著しく改善している。その中で、肺癌は膀胱癌、肝癌などとともに難治癌のひとつに数えられている。難治となる解剖学的ないし生理学的理由として、肺は毛細血管網を介した血流が豊富で癌細胞が容易に血行性転移をおこしやすいこと、生存に不可欠な呼吸機能を司るため臓器の全切除ができないこと、喫煙による発癌物質への曝露が悪性度の高い癌が発生する要因となること、などが挙げられる。また、肺癌の組織型は多彩で、腫瘍の特徴や生物学的悪性度が変化に富むことも治療を複雑化している原因となっている。

臨床上、肺癌の治療方針は臨床病期と組織型のふたつの因子から決定されている。本邦の肺癌病期分類は比較的早くから国際化が進み、AJCC (American Joint Committee on Cancer)、UICC (Union for International Cancer Control)、IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)の3組織の協議のもとで決定された共通規約が適用されてきた。最新版は2016年制定の第8版である。また、病理組織分類はWHO分類が基準となり、最新版は2015年に制定されている。それ以前の分類で長く使用されてきた「非小細胞肺癌」(小細胞癌以外の肺癌の包括的呼称)については、おおむね臨床病期 IIIA 期の一部まで切除適応とされるが、より進行例では手術以外の治療の適応となる。一方、小細胞癌は増殖、転移能がきわめて旺盛で、診断時にはその多くが多発遠隔転移を有する全身病であり、手術適応とされるのは I 期症例のみである。生命予後は肺癌の中で最も悪いが、ほとんどの症例で一定期間は化学療法が奏効し、CR (complete response)が得られることも稀でない。従って、切除例に対しても化学療法を併用するのが原則である。

肺癌に対する治療法が確立され始めた 1960 年代から、本邦で EBM (evidence-based medicine) の概念が定着した 2000 年頃までの長期にわたり、有効性が認められていた治療法は手術、化学療法、放射線療法の 3 本柱であった。完治のための条件は、手術で完全切除が可能な早期に発見することに尽きた。この原則は依然として現在でも生きているが、最近 10 年間で肺癌の診断、治療の様相が大きく変化してきた。その結果、手術以外の治療によってもかなりの延命効果が期待できるようになった。主な理由は、肺癌に関する分子病態が解明され、基礎研究に留まらず、臨床での効果が実証されてきたことにある。

肺癌に対する分子標的治療(molecular targeted therapy)の端緒となったのは EGFR (epithelial growth factor receptor) の低分子阻害薬として開発された gefitinib である。この薬剤は当初、副作用の間質性肺炎がマスコミで大きくとりあげられてバッシングの対象となったが、当時から肺癌治療を専門とする医師の間では、化学療法無効例にも著効例がみられる上に経口投与が可能なことから、他の薬品で代替できないユニークな製剤として高く評価されていた。しばらくは gefitinib の正確な作用機序が不明なまま使用されていたが、2004 年に米国から EGFR 遺伝子異常を有する肺癌細胞のみに奏効することが発表されると、治療効果の見込める症例の治療前選択が可能となり、肺癌の個別化治療 (individualized therapy) をはじめて実現した薬剤として注目されるようになった。EGFR 遺伝子異常を有する肺癌は、東アジア人、腺癌、非喫煙者、女性に多く、日本人腺癌の約 40% に変異が検出される。EGFR 阻害薬はその後、erlotinib、afatinib、osimertinib が順次承認され、osimertinib は耐性を獲得した肺癌細胞にも有用である。さらに日本の研究者によって ALK-*EML4* 融合遺伝子による肺癌細胞の活性化が発見され、これを阻害する低分子化合物として、crizotinib、alectinib、ceritinib が承認された。この ALK 遺伝子変異は腺癌の 5% 程度に異常が検出される。これら 2 種類の遺伝子を標的とする各種薬剤はいずれも肺癌細胞表面に存在するリセプターからの細胞増殖シグナルをブロックすることで治療効果を発揮するもので、あらかじめ行った肺癌細胞の遺伝子検査から治療効果が約束された薬剤を使用することが大きな利点である。

肺癌薬物療法における最近の新たな展開は、免疫チェックポイント解除による新しい免疫療法の開発である。肺癌の免疫療法は腫瘍免疫の存在を基礎として 1970 年代に活発に模索された。その集大成のひとつが体外に取り出したリンパ球を活性化した後、再び体内に戻して、抗腫瘍効果を期待する LAK (lymphokine-activated killer cell) 療法で、1980 年代に Rosenberg による養子免疫療法 (adoptive

immunotherapy)として注目された。この治療は悪性黒色腫や腎癌の一部に効果がみられたことから、これら腫瘍は抗原性が高く、腫瘍免疫の関与が大きいと推測された。一方、肺癌に対してはほとんど治療効果が認められず、その後も研究は続けられたものの、臨床的に安定した治療効果の得られる免疫療法は出現しなかった。こうした肺癌免疫療法の長く暗いトンネルを抜けて、2011年に突如として出現した光明が免疫チェックポイント阻害薬で、非小細胞肺癌に対する著しい治療効果に全世界の肺癌治療医が刮目した。

現時点で本邦において非小細胞肺癌の治療の承認が得られている薬剤はリンパ球表面に存在する PD-1 に特異的に反応するモノクローナル抗体の nivolumab と pembrolizumab である。癌細胞表面に発現してくるリガンド PD-L1 は、リンパ球の PD-1 に結合することでリンパ球の腫瘍障害活性を阻害する。これは癌細胞が免疫細胞の攻撃を回避するための巧妙な戦略であり、従来の免疫療法が奏効しなかった大きな原因と考えられる。抗 PD-1 抗体は、この反応をブロックし、免疫細胞による腫瘍障害活性を回復させる。pembrolizumab については腫瘍の PD-L1 発現が強いほど治療効果が高いことがわかっており、PD-L1 強陽性の進行肺癌に対して、従来の標準治療であったプラチナ製剤による多剤併用化学療法との比較試験で有意な生存期間の延長が認められた。免疫組織化学で PD-L1 陽性の肺癌細胞の割合が 50%以上存在する場合、pembrolizumab が薬物療法の第一選択となる。自己腫瘍免疫の賦活というメカニズムには潜在的に癌根治の可能性もある点で従来の薬物療法とは一線を画しており、事実、薬剤投与中止後も腫瘍の増大を認めない症例が存在するといわれている。

以上のように現在、肺癌患者に対する治療は、長年にわたり癌治療を支え続けてきた3本柱に加え、さらに分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬を加えた5本柱が用意されている。これらの治療を有効に組み合わせることにより、さらなる生存期間の延長が期待できる。

今後、肺癌に関して重要なのは分子病態的観点から、1. 肺癌の発生母地と発癌過程を明らかにする 2. 東洋人に増加している非喫煙者肺癌、特に女性肺癌の発生原因を明らかにする 3. 手術に頼らず完治させる肺癌治療を探索すること、にあると考えている。禁煙以外に肺癌の予防法が見つかっていないのは大きな問題であり、解明に向けた研究を進めるべきであり、また、たとえ進行肺癌で見つかったとしても根治させることのできる薬物療法を開発することは研究者の究極の目的となろう。

参考文献

1. Paez JG et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497–500.
2. Lynch TJ et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.
3. Kwak EL et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693–703.
4. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–33.
5. Nishimura et al. Developments for Personalized Medicine of Lung Cancer Subtypes: Mass Spectrometry-Based Clinical Proteogenomic Analysis of Oncogenic Mutations. *Adv Exp Med Biol* 2016; 926: 115–137.
6. Nakamura et al. Clinical impact of the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for chest surgeons. *Surg Today* 2015; 45: 1341–51.