

・招待講演(4)

クリニカルDNA シーケンシングとがん診療

Clinical sequencing and its application in precision oncology

宋 碩林

Shuolin SONG

(株) バイオシス・テクノロジーズ

Biosys Technologies, Inc. Genomics Scientific Advisor

〒152-0031 東京都目黒区中根2-13-18 文保堂ビル5F

TEL: 03-5726-2870

E-mail: songshuolin2001@yahoo.co.jp

要旨

2000年6月にクリントン元米国大統領が世界初のヒトゲノム計画のドラフト完成について世界を震撼させる記者会見を行いました。2015年1月、オバマ前米国大統領がゲノム情報の臨床実装に向けたプレシジョン・メディシン計画を発表しました(1)。このように遺伝子・ゲノム情報が実臨床と創薬などに利用されるようになってきています。クリニカルシーケンスは膨大な疾患関連遺伝子または全エクソームなどを解析して病気の診断と治療、バイオマーカー探索と創薬などに実用化されつつあります。クリニカルDNA シーケンシングが最も進んでいるのはがんの診療と創薬治験分野となりますが、特にがんのコンパニオン診断と分子標的薬、がんのコンパニオン診断と免疫治療薬、複数の分子標的薬或は分子標的薬と免疫治療などによる併用療法、そしてがんのコンパニオン診断と分子標的薬の同時開発が大きく前進し、診療効果が向上しています(2-4)。

がんは世界中で最も一般的な悪性疾患の一つである。早期発見が難しく、多くの患者は進行癌として診断されています。最近では、いろんな先端的治療法や治療薬が開発されているものの、進行癌患者の生存率をあげていけるように改善することが求められています。病状がよくコントロールされている早期がんでも、長い生存期間を保証するために注意深いモニタリングが決め手となります。より良い治療法の選択とより感度の高い病気のモニタリングを可能にする技術はがんとの戦いにおいて強力な武器となります。

がんはゲノムの異常に由来する多種多様な病気の集団としてよく認識されています(5-7)。重要な遺伝子の点突然変異、増幅/欠失、転座のような変化が正常細胞をがん細胞に変質させます。このようながん特異的な遺伝子変異が治療法の選択と発展に寄与するのみならず、がんのモニタリングにも非常に特異的なバイオマーカーとなります。がんは遺伝子変異に由来する疾患で約300個の重要ながん関連遺伝子があります。これらのがん関連遺伝子が細胞の成長、生存、分化と代謝などをコントロールしていますが、遺伝子変異が起きると、正常細胞をがん細胞に変質させます。ほとんどの遺伝子変異は後天的でかつがん細胞にしか存在しないことから、その変異ががんの診断と治療に最適なターゲットとなります。伝統的な分子診断技術は一般的に遺伝子変異を個々に検出しますが、このようなアプローチは一人の患者における複数の遺伝子変異を理解するのに大量な組織検体と複数のプラットフォームを必要としています。

次世代シーケンサー(NGS)は一度に無数の DNA 断片をシーケンスできる新しい効率的な技術であります。次世代シーケンサーはガラスまたは半導体チップ上同時に大量の DNA シーケンス反応ができ、従来の方法より高スピードと高精度のみならず、数百数千のがん関連遺伝子の一塩基変異、コピー数多型変異と融合遺伝子変異などを同時に検出できます。このような特徴で次世代シーケンス技術ががんのプレシジョン・メディシンに欠かせないツールとなっています(8-9)。この技術は微量の DNA サンプルを高い感度と特異性でシーケンスできるようにしています。更に全ての遺伝子変異をこの同一プラットフォームで検出できます。このような特徴を持つ次世代シーケンサーはがん患者の遺伝子検査に最適であります。このような遺伝子検査の結果は個々のがんの遺伝子変異をピンポイントで検出し、可能な治療法を特定します。この遺伝子検査の結果を高度な医療情報処理、組織病理、臨床的挙動と一緒に解析すると、がんの専門医は“画一的”なアプローチを通り越えてもっと個別化した治療を考案し、治療効果を高め、毒性を軽減することが実現できます(図1と図2)。

このような状況を踏まえて本講演ではまず最先端の次世代シーケンス技術、バイオインフォマティクスと医療臨床データベースを簡単に紹介します。そして臨床 DNA シーケンシングの概要と今後の方向性を総括し(図 3)、それから実践的な臨床シーケンスの臨床実装について患者のサンプルを解析してがんの分子標的治療

などにおける診療指針、遺伝子変異からタンパク質の変異リスト作成、更にネオアンチゲン予測のワークフローとデータ解析の流れをご紹介します。

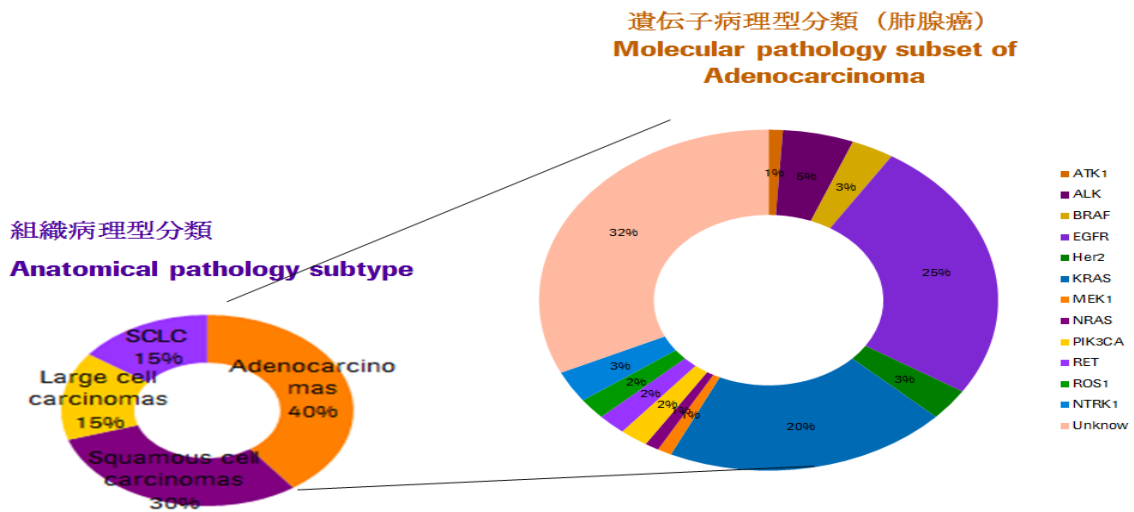


図1肺がんの分類

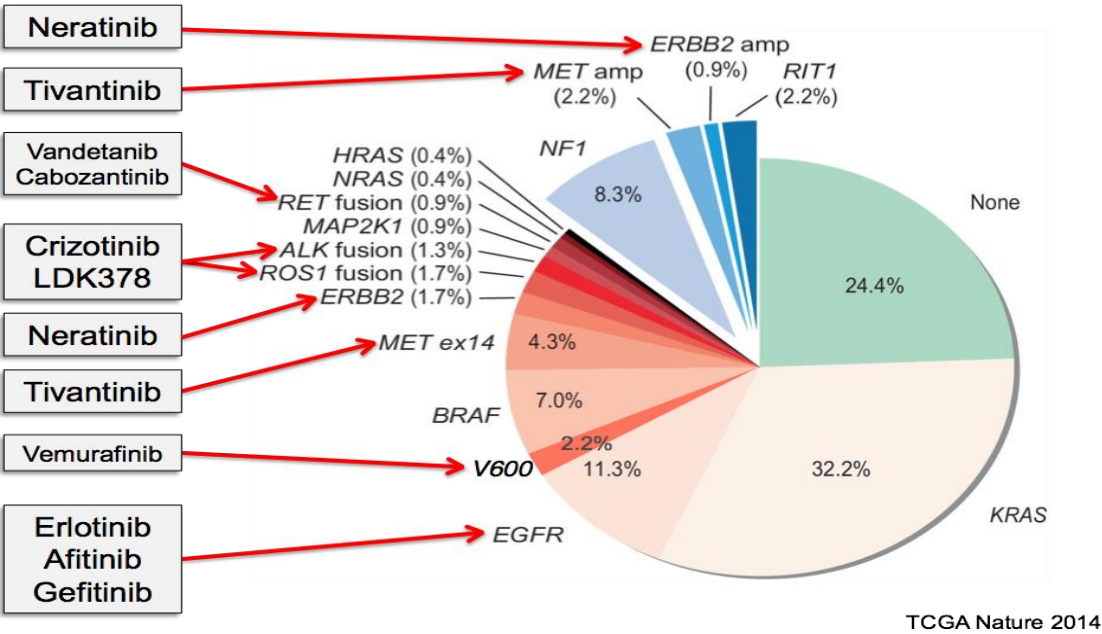


図2肺腺がんの FDA 承認済み分子標的薬

プレジジョンメディシンへの階段

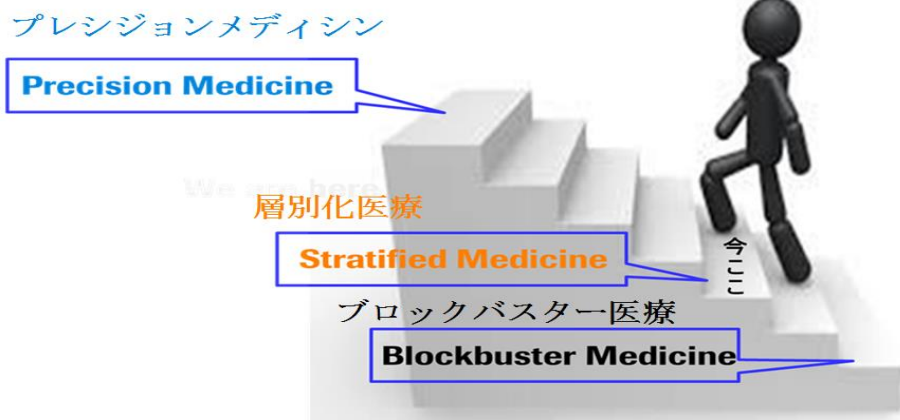


図 3 クリニカル DNA シーケンシングの方向性

参考文献

- (1). White House press release. FACT SHEET: President Obama's Precision Medicine Initiative. 2015 年 1 月 30 日
(<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>)
- (2). Subbiah V et al. Targeted therapy by combined inhibition of the RAF and mTOR kinases in malignant spindle cell neoplasm harboring the KIAA1549-BRAF fusion protein. J Hematol Oncol (2014) 7:8
- (3). Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. Nat Rev Drug Discov (2013) 12:358-69
- (4). Drilon A et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov (2013) 3:630-5.
- (5). Gerlinger M et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med (2012) 366:883-92
- (6). Sequist LV et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med (2011) 3:(75): 75ra26
- (7). Vogelstein Bert et al. Cancer Genome Landscapes. Science. (2013)339: 1546-1558
- (8). Garraway LA et al. Precision Oncology: An Overview. J Clin Onco (2013) 31:1803-5
- (9). Garraway LA. Genomics-driven oncology :framework for an emerging paradigm. J Clin Oncol (2013) 31:1806-14