

肺癌における Epidermal Growth Factor Receptor 遺伝子の変異

~肺癌の研究と診療に投げかける問題点~

(文責 呼吸器外科 園部 誠)

再発・進行非小細胞肺癌に対する、近年最も注目されている治療の一つに分子標的治療薬がある。具体的には肺癌細胞の増殖に関わる Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) の細胞質側にある tyrosine kinase 活性を阻害する tyrosine kinase inhibitor (TKI) である小分子、gefitinib および erlotinib である (本邦では、現時点で前者のみが認可)。gefitinib については、使用例の約 5% で発生するとされる急性肺障害の問題、及び予後改善に対する明確な evidence が無いことから、未だにその使用については妥当な指針が無い状態である。しかし、gefitinib が極めて有効な症例が (当科の自験例だけでも) 多数あることも事実であり、治療手段の一つとして有効に利用すべきだと考えられる。

2004 年に、それまで知られていなかった EGFR の tyrosine kinase domain の変異が、TKI が有効であった症例の肺癌組織から検出されたことが報告された。その後の複数の large series での報告で、肺癌における EGFR の変異については凡そ下記の事が明らかになっている (下記の大半は当科切除例の検討でも検証され論文報告している。また 1-A、2-C は当科が初めて large series での data を論文報告した)。

1. 遺伝学的には、

- A) K-ras の変異、あるいは ERBB2 (Her2/neu) の変異と共存しない
- B) p53 の変異とは共存しうるが p53 の変異が喫煙者に多いため、EGFR の変異がない例に比べ、EGFR の変異のある例では p53 の変異頻度がやや低い
- C) 癌抑制遺伝子プロモーター領域のメチル化とは関連がないらしい

2. 臨床病理学的には、

- A) ごく一部を除き、EGFR の変異はほぼ腺癌に限られる
- B) 本邦およびアジア系人種の肺腺癌の約 40-50% にみられるが、白人では肺腺癌の約 15% の頻度である
- C) bronchio-alveolar carcinoma のコンポーネントを有する腺癌には高頻度でみられる。逆に solid carcinoma のコンポーネントを有する腺癌での頻度は低い
- D) 非喫煙者の肺腺癌に高頻度でみられ、喫煙本数が増えるに従い EGFR の変異頻度は下がる
- E) 喫煙との交絡因子ではあるが、女性の腺癌に高頻度でみられる

3. 予後

A) EGFRの変異がある症例は、EGFR-TKIを使用せずとも予後が良好な可能性が報告されている(つまり prognostic factor である)

4. EGFRの変異とEGFR-TKIの効果との関連

A) 日本人を対象とした場合、強力なEGFR-TKIの効果予測因子

B) 白人を対象とした場合、さほど強くないEGFR-TKIの効果予測因子

(なお白人の場合、EGFRの変異の無い症例のほうが圧倒的に多いため、EGFRの変異が無くてもEGFR-TKIが奏効する絶対数が本邦に比べ多い。その解析ではEGFR geneのpolysomy、EGFR geneのコピー数、EGFRの高発現、EGFR proteinの活性化にlinkしたAktの活性化などがEGFR-TKIの効果予測因子に挙げられている)

この分野では、上記4に挙げたEGFRの変異とEGFR-TKIの効果との関連ばかりが耳目を集めているが、上記1・2・3には、より多くの、基礎的にも臨床的にも注目すべき点が内包されている。

1-A)からはEGFRの変異が肺癌発生においてK-rasの変異と同様の意味を持つことが示唆される。大腸癌の発生過程におけるK-rasの変異が「癌」として認識される前の大型腺腫で既に生じていることを考えると、EGFRの変異は肺癌発生のかなり早期に生じている出来事だと予想される。2-Bで挙げた日本人と白人とのEGFR変異の頻度とも併せ、EGFRの変異の機序解明は、肺癌の予防のための重要なテーマとなろう(日本人の肺癌の約30%にEGFRの変異が見られるわけであるから)。

以前より女性の腺癌の術後成績が良好なことが報告されているが、2-C, D, Eと3-Aは、「女性の腺癌の術後成績が良好なこと」の分子生物学的表現と考えることができる。従って、基礎的にはEGFR遺伝子変異の有無による腫瘍の悪性度の違い(浸潤能や転移能)を検証する必要があるし、治療においては術後療法of テイラーメイド化に供される一項目となりうる。また、日本での肺癌手術成績と欧米での肺癌手術成績との比較で、日本の術後が5-10%程度良好であるが、これも2-B, 3-Aが反映されていると考えられる。進行肺癌においてはこの差は無視するわけにはいかず、進行肺癌の手術適応や拡大手術の適応決定にもEGFRの変異の有無が参考になるかもしれない。

更には、腺癌において腫瘍の持つgenetic backgroundの頻度がこれほど異なるのであれば、日本の肺癌と欧米の肺癌とを治療において同列に扱ってよいのかという疑問すら生じる。今後、EGFRの変異が陽性の腺癌が多いという日本人肺癌の特性を充分理解した上での治療アルゴリズムの構築が要請されよう。