

肉腫におけるクリニカルシーケンスとプレジジョン・メディシンの可能性

(文責：京都大学医学部附属病院 整形外科 岡本 健)

<はじめに>

遺伝子解析技術の急速な進歩とコストの低下により、パーソナルゲノムの解析によるがんになりやすさ(Cancer susceptibility)のリスク評価やがんゲノム解析による個人に最適の治療選択肢の検索が可能になってきました。プレジジョン・メディスンは2015年当時の米国オバマ大統領によって提唱され、がんの予防、治療法決定のうえで既に一般的な選択肢となっています。既に乳がんや肺がん、婦人科がん領域などで目覚ましい進歩があることは知られていますが、希少がんである肉腫における現状と将来の展望について概説します。

<パーソナルゲノム解析の肉腫治療への応用>

パーソナルゲノム解析は主に遺伝性腫瘍の原因遺伝子の同定、薬剤感受性、副作用の予測に有用です。肉腫においてはp53 遺伝子異常を持つLi-Fraumeni 症候群患者における肉腫の発症や網膜芽細胞腫におけるRb 遺伝子の異常と骨肉腫の発症がよく知られています。抗がん剤の副作用に関してはUGT1A1 遺伝子多型とイリノテカン代謝低下との関連、SLC01B1 遺伝子多型とメソトレキセート排泄低下との関連が報告され、既に臨床応用されています。

<がんゲノム解析の肉腫治療への応用の現状と可能性>

がんゲノム解析により期待されるのはドライバー変異同定によるオーダーメイド治療や創薬、抗がん剤の効果に関する薬剤関連遺伝子、予後予測因子の同定です。日本では現在肉腫に対応できるものとして2015年に開始された京都大学病院腫瘍内科によるOncoPrimeが先駆けであり、現在国立がん研究センター中央病院のNCC オンコパネル、順天堂大学病院のMSK-IMPACT、東京大学病院のTodai OncoPanelなどがあり、急速な広まりを見せています。研究ベースでは日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)骨軟部腫瘍グループによる多施設共同研究「化学療法を施行した骨肉腫例における効果予測因子および予後因子に関する探索的研究」を当科を解析事務局として行っています。これは骨肉腫検体の網羅的遺伝子解析を行って薬剤関連遺伝子、予後因子の検出を目指すものです。ただ、実際に骨肉腫や軟部肉腫で治療に有用なターゲット(Druggable target)は発見されていません。例えば骨肉腫においてdruggable targetを同定して

personalized medicine を行った報告は2015年MD Anderson がんセンターから再発、転移例の2例に関してされており、1例はMET増幅、PIK3CA突然変異、CCNE1増幅、およびPTPRD突然変異、mTOR/AKT経路の活性化があり、シロリムス、クリゾチニブ、アブラキサン、セレコキシブの標的治療、1例はNF2喪失、PDGFR α 増幅、およびTP53突然変異があり、テムシロリムス、ソラフェニブ、ベバシズマブの標的治療が行われたもののいずれの症例も効果は見られませんでした(文献1)。肉腫で標的治療、ゲノム医療が困難な理由としては1) 多彩な intertumor heterogeneity があり、同じ肉腫で共通の mutation を持つものが非常に少ない、2) 同じ患者内でも治療前、治療後、転移後の intratumor heterogeneity も大きく、共通する mutation も非常に少ない(文献2)、3) 共通する遺伝子異常が転写因子にあるものが多く、治療効果や副作用を考慮すると druggable target としにくい4) 希少がんであるため、創薬のマーケットとして製薬会社が極めて消極的、などがあります。

<今後の展望>

骨軟部腫瘍の治療は手術手技、化学療法確立により向上しているとはいえ、再発、転移例については依然厳しい状況にはあります。最大の問題は「薬の選択肢がない」＝「打つ弾がない」ことです。これを打開するためにこれらのクリニカルシーケンスは必要であることが間違いありません。ただ、漫然とやるのではなく何を目的として解析するのか、出た結果をどのように患者さんに還元、公開するのか、費用面など、問題は多くあり、今後の検討課題です。

文献1) Subbiah V, Wagner MJ, McGuire MF, et al. Oncotarget 2015 Dec 1;6(38):40642-54

文献2) Beroy T, Chilamakuri CSR, Lorenz S, et al. PLOS ONE 2016 Sep 29;11(9)