

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を  
検証するランダム化第 III 相比較試験

研究分担者 藤田 結花 国立病院機構旭川医療センター 内科医長

研究要旨：進行非小細胞肺癌の治療成績向上を目的として、EGFR 阻害剤の有効性が特に期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした新たな治療法の有用性を第 III 相試験によって検証する。本年度は、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

**A. 研究目的**

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の高い有効性が期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例に限った進行非小細胞肺癌において、EGFR 阻害剤を用いた至適な治療法を大規模比較試験によって検証する。

**B. 研究方法**

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、標準療法である EGFR 阻害剤ゲフィチニブの単剤療法と、本剤に加えて殺細胞性抗癌剤であるカルボプラチン、ペメトレキセドを併用した新たな治療法を第 III 相試験として比較し、全生存期間における新治療法の標準療法に対する優越性を検証する。

（倫理面への配慮）

本研究はすべて、「ヘルシンキ宣言」および「臨床試験に関する倫理指針」に従って実施され、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意思による文書同意、個人情報保護の厳守を徹底するものとする。

**C. 研究結果**

本年度は、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

**D. 考察**

進行非小細胞肺癌の薬物療法における EGFR 遺伝子変異に基づいた個別化の流れは近年国際的にも浸透し、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用いたさらに効果の高い治療法の確立が望まれており、本研究の目的はまさに時代のニーズに合致したものと考える。

**E. 結論**

本研究は未だ結論に至っていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Akie K, Oizumi S, Ogura S, Shinagawa N, Kikuchi E, Fukumoto S, Harada M, Kinoshita I, Kojima T, Harada T, **Fujita Y**, Ohsaki Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M. Phase II study of Irinotecan plus S-1 combination for previously untreated advanced non-small cell lung cancer : Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0601. *Oncology* 81(2) : 84-90, 2011.
2. Tomoya Kawaguchi, Minoru Takada, Masahiko Ando, Kyoichi Okishio, Shinji Atagi, **Yuka Fujita**, Yoshio Tomizawa, Kenji Hayashihara, Yoshio Okano, Fumiaki Takahashi Rhusei Saito, Akihito Matsumura, Atsuhisa Tamura. A multi-institutional phase II trial of consolidation S-1 after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for locally advanced non-small cell lung cancer. *European journal of cancer. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 48 : 672-677, 2012.
3. Masaaki Kawahara, Akihito Kubo, Kiyoshi Komuta, **Yuka Fujita**, Yoshiaaki Sasaki, Masanori Fukushima, Takashi Daimon, Kiyoyuki Furuse, Michiaki Mishima, Tadashi Mio. A Phase I Study Amrubicin and Fixed Dose of Irinotecan (CPT-11) in Relapsed Small Cell Lung Cancer : Japan Multinational Trial Organization LC0303. *Journal of thoracic oncology*. Epub ahead of print.

### 2. 学会発表

1. Improvement of Quality of Life with Gefitinib in Patients with EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer : Quality of Life Analysis of North East Japan Study Group 002 Trial.

**Fujita Y**, Kobayashi K, Oizumi S, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Satoshi Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T. (North-East Japan Study Group) 第9回日本臨床腫瘍学会、2011年7月21日-7月23日、パシフィコ横浜. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 プログラム・抄録集. P170、2011.

2. 既治療非小細胞肺癌に対する TS-1 単剤の2週投与2週休薬投与方法の検討. 西垣 豊、藤田結花、武田昭範、藤内 智、山崎泰宏、藤兼俊明. 肺癌. 51(5) : 563, 2011. 第52回日本肺癌学会総会、2011年11月3日-4日、大阪国際会議場.
3. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (DTX) and cisplatin (CDDP) combination (DP) with tri-weekly DTX alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Results of an intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L. K. Takeda, T. Abe, A. Yokoyama, Y. Ohe, S. Kudoh, Y. Ichinose, M. Harada, K. Kudoh, F. Oshita, **Y. Fujita**, T. Kato, N. Katakami, I. Goto, J. Mizusawa, T. Shibata, S. Nakamura, M. Ando, K. Nakagawa, N. Saijo, T. Tamura. *Journal of Thoracic Oncology* 6(6) : S554-S555, 2011. The 14th World Conference of Lung Cancer JULY 3-7, 2011, Amsterdam.

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を  
検証するランダム化第 III 相比較試験

研究分担者 守 義明 岩手県立中央病院 医長

研究要旨：進行非小細胞肺癌の治療成績向上を目的として、EGFR 阻害剤の有効性が特に期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした新たな治療法の有用性を第 III 相試験によって検証する。本年度は、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

**A. 研究目的**

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の高い有効性が期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例に限った進行非小細胞肺癌において、EGFR 阻害剤を用いた至適な治療法を大規模比較試験によって検証する。

**B. 研究方法**

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、標準療法である EGFR 阻害剤ゲフィチニブの単剤療法と、本剤に加えて殺細胞性抗癌剤であるカルボプラチン、ペメトレキセドを併用した新たな治療法を第 III 相試験として比較し、全生存期間における新治療法の標準療法に対する優越性を検証する。

(倫理面への配慮)

本研究はすべて、「ヘルシンキ宣言」および「臨床試験に関する倫理指針」に従って実施され、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意思による文書同意、個人情報保護の厳守を徹底するものとする。

**C. 研究結果**

本年度は、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

**D. 考察**

進行非小細胞肺癌の薬物療法における EGFR 遺伝子変異に基づいた個別化の流れは近年国際的にも浸透し、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用いたさらに効果の高い治療法の確立が望まれており、本研究の目的はまさに時代のニーズに合致したものと考えられる。

**E. 結論**

本研究は未だ結論に至っていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
萩原弘一	Hedgehog シグナル伝達系と肺がん. がん分子標的治療.	田村友秀	がん分子標的治療: 9	メディカルレビュー	大阪	2011	18-21
萩原弘一	【内科診療における論点】化学療法不可で EGFR-TKI 不応となった肺癌症例では EGFR-TKI は中止すべきか?.	「内科」編集室	内科 107 NO. 6	南江堂	東京	2011	952-95
萩原弘一	I【呼吸器疾患の性差】肺癌の性差	吉澤靖之	日本胸部臨床 70 巻 11 号	克誠堂出版	東京	2011	1120-1126
萩原弘一	I呼吸器疾患の遺伝解析	日本内科学会	日本内科学会雑誌 100 巻 9 号	日本内科学会	東京	2011	2695-2701
萩原弘一	肺癌診療 Q and A 一つ上を行く診療の実践「EGFR 遺伝子変異検査法とそれぞれの違いについて教えてください」	弦間昭彦	肺癌診療 Q and A 一つ上を行く診療の実践	中外医学社	東京	2011	235-236
大泉聡史	「PS 不良例の化学療法法の適応を教えてください. また工夫していることがあれば教えてください」	弦間昭彦	肺癌診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践	中外医学社	東京	2011	271-274
吉澤弘久	原発性肺癌	萩原弘一	呼吸器研修ノート	診断と治療社	東京	2011	496-525
吉澤弘久	高齢者小細胞肺癌の薬剤選択	弦間昭彦	肺癌診療 Q&A	中外医学社	東京	2011	224-227
弦間昭彦	腎機能障害のある症例における化学療法の注意点	弦間昭彦	肺癌診療 Q&A	中外医学者	東京	2011	293

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Huqun, Ishikawa R., Zhang J., Miyazawa H., Goto Y., Shimizu Y., <b>Hagiwara K.</b> and Koyama N.	Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer.	<i>Cancer,</i>		1-8	2011
Satoh H, <b>Inoue A</b> , <b>Kobayashi K</b> , <b>Maemondo M</b> , <b>Oizumi S</b> , <b>Isobe H</b> , <b>Gemma A</b> , <b>Saijo Y</b> , <b>Yoshizawa H</b> , <b>Hagiwara K</b> , <b>Nukiwa T</b> .	Low-Dose Gefitinib Treatment for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations.	<i>J Thorac Oncol,</i>	6(8)	1413-7	2011
Kim S.T., Jung H.Y., Sung J.S., Jo U.H., Tanaka T., <b>Hagiwara K.</b> , Park K.H., Shin S.W., Kim J.S. and Kim Y.H.	Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer?	<i>Am J Clin Oncol</i>			2012
Asahina H, <b>Oizumi S</b> , <b>Inoue A</b> , <b>Kinoshita I</b> , Ishida T, <b>Fujita Y</b> , Sukoh N, Harada M, <b>Maemondo M</b> , <b>Saijo Y</b> , Dosaka-Akita H, <b>Isobe H</b> , <b>Nukiwa T</b> , et al.	Phase II Study of Gefitinib Readministration in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Previous Response to Gefitinib.	<i>Oncology-BASEL</i>	79	423-429	2011
Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, Hutchinson K, Ohashi K, Somwar R, Wang L, Amato KR, Arcila M, Sos ML, Socci ND, Viale A, de Stanchina E, Ginsberg MS, Thomas RK, Kris MG, <b>Inoue A</b> , et al.	Optimization of Dosing for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer with Evolutionary Cancer Modeling.	<i>Sci Transl Med</i>	3	90ra59	2011
Imamura F, Nishio M, Noro R, Tsuboi M, Ikeda N, <b>Inoue A</b> , et al.	Randomized Phase II Study of Two Schedules of Carboplatin and Gemcitabine for Stage IIIB and IV Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (JACCRO LC-01 Study).	<i>Chemotherapy</i>	57	357-62	2011
Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, <b>Saijo Y</b> , <b>Nukiwa T</b> , Prockop DJ.	Mesenchymal Stromal Cells Protect Cancer Cells From ROS-induced Apoptosis and Enhance the Warburg Effect by Secreting STC1.	<i>Mol Ther</i>	20(2)	417-423	2012

Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehirra M, Takahata T, Itoh J, Umezawa A, Kijima H, Fukuda S, <b>Saijo Y</b>	Mesenchymal Stromal Cells Promote Tumor Growth Through the Enhancement of Neovascularization.	<i>Mol Med</i>	17	579-87	2011
當麻景章 西條康夫	新しい肺癌診療：ガイドラインの考え方	カレントセラピー	29	1052	2011
Akie K, <b>Oizumi S</b> , Ogura S, Shinagawa N, Kikuchi E, Fukumoto S, Harada M, <b>Kinoshita I</b> , Kojima T, <b>Harada T</b> , <b>Fujita Y</b> , Ohsaki Y, Dosaka-Akita H, <b>Isobe H</b> , Nishimura M.	Phase II Study of Irinotecan plus S-1 Combination for Previously Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0601	<i>Oncology</i>	81(2)	84-90	2011
Morita S, <b>Oizumi S</b> , Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tanii H, Kimura J, Ando Y	Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) Administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors	<i>Invest New Drugs</i>	in press	in press	2011
Sakakibara-Konishi J, <b>Oizumi S</b> , <b>Kinoshita I</b> , Shinagawa N, Kikuchi J, Kato M, Inoue T, Katoh N, Onimaru R, Shirato H, Dosaka-Akita H, Nishimura M	Phase I study of concurrent real-time tumor-tracking thoracic radiation therapy with paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer.	<i>Lung Cancer</i>	74(2)	248-52	2011
Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, <b>Oizumi S</b> , Moriya H, Munakata M, Nishimura M; for the Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) trial group.	Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial	<i>Thorax</i>	66(12)	1072-7	2011
Aogi K., <b>Yoshizawa H.</b> et al.	A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy.	<i>Support Care Cancer. In press</i>			2012
Mifune D., <b>Yoshizawa H.</b> et al.	Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma.	<i>J Med Case Reports</i>	1	226-8	2011

Miyabayashi T., <b>Yoshi-zawa H.</b> et al.	Vaccination with CD 133(+) melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor.	<i>Cancer Immunol Immunother.</i>	11	1597-608	2011
Watanabe S., <b>Yoshizawa H.</b> et al.	Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy : a retrospective analysis.	<i>BMC Cancer</i>	11	1-7	2011
吉澤弘久	肺癌治療薬	医薬ジャーナル	47	180-4	2011
吉澤弘久	韓国における産学官連携による臨床試験実施体制	医薬ジャーナル	47	63-6	2011
田中洋史、 <u>吉澤弘久</u> 他	肺がん化学療法時の悪心・嘔吐の実態	臨床腫瘍プラクティス	7	329-36	2011
Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Nanjo S, Otsuka K, Kaji R, Tomii K, Iwasaku M, Nishiyama A, Hayashi H, <b>Morita S</b> , Ishida T.	Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer : Clinical benefit with optimal patient selection.	<i>Lung Cancer. [Epub ahead of print].</i>			2011
<b>Usui K</b> , Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T.	The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer	<i>Respirology</i>	16(2)	326-331	2011
<b>Usui K</b> , Ushijima T, Tanaka Y, Tanai C, Noda H, Abe N, Horiuchi H, Ishihara T	The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of non-small cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases.	<i>Pulmonary medicine</i>			2011
Kikuchi J, <b>Kinoshita I</b> , Shimizu Y, Kikuchi E, Takeda K, Aburatani H, <b>Oizumi S</b> , Konishi J, Kaga K, Matsuno Y, Birrer MJ, Nishimura M and Dosaka-Akita H.	Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological significance in non-small cell lung cancer.	<i>Lung Cancer</i>	72	229-237	2011
Takeuchi S, Zhao S, Kuge Y, Zhao Y, Nishijima K, Hatano T, Shimizu Y, <b>Kinoshita I</b> , Tamaki N and Dosaka-Akita H.	18F-fluorothymidine PET/CT as an early predictor of tumor response to treatment with cetuximab in human lung cancer xenografts.	<i>Oncol Rep</i>	26	725-730	2011



Kawaguchi T, Takada M, Ando M, Okishio K, Atagi S, <b>Fujita Y</b> , Tomizawa Y, Hayashihara K, Okano Y, Takahashi F, Saito R, Matsumura A, Tamura A.	A multi-institutional phase II trial of consolidation S-1 after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for locally advanced non-small cell lung cancer.	<i>European Journal of Cancer</i> <i>[Epub ahead of print]</i>			
Kawahara M, Kubo A, Komuta K, <b>Fujita Y</b> , Sasaki Y, Fukushima M, Daimon T, Furuse K, Mishima M, Mio T.	A Phase I Study of Amrubicin and Fixed Dose of Irinotecan (CPT-11) in Relapsed Small Cell Lung Cancer: Japan Multinational Trial Organization LC0303.	<i>Journal of thoracic oncology</i> <i>[Epub ahead of print]</i>			
Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyana A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, <b>Gemma A</b>	Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules.	<i>Br J Cancer.</i> <i>[Epub ahead of print]</i>			2012
Yoshii N, Suzuki T, Nagashima M, Kon A, Kakahata K, <b>Gemma A</b> .	Clarification of clinical features of interstitial lung disease induced by irinotecan based on postmarketing surveillance data and spontaneous reports.	<i>Anticancer Drugs</i>	Jul; 22(6)	563-8	2011
Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosai Hira S, Okano T, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, <b>Gemma A</b> .	The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias.	<i>J Thorac Oncol.</i>	Apr; 6(4)	801-7	2011

# Interface on Cancer Therapy

Basic  
Science

Cancer Stem Cell を標的とした新しいがん分子標的の動向

## Hedgehog シグナル伝達系と肺がん

*Hedgehog signaling pathway and lung cancer*

萩原 弘一

*Koichi Hagiwara*

埼玉医科大学呼吸器内科教授

**K**

Hedgehog シグナル伝達系

Gorlin 症候群

Cancer stem cell

## SUMMARY

Hedgehog シグナル伝達系は、進化上保存されたシグナル伝達系である。家族性のがん家系 Gorlin 症候群の解析により、このシグナル伝達系の過剰刺激が発がんに関与する可能性が示されている。近年、小細胞がん、非小細胞がんの一部で、hedgehog シグナル伝達系が過剰刺激されているとの報告がある。また、hedgehog シグナル伝達系が cancer stem cell の生存に関与しているとの報告もある。既存の化学療法とともに hedgehog シグナル伝達系阻害剤を併用することで、より有効ながん治療が行えるかどうかを検討する臨床試験が開始されている。

### はじめに

Hedgehog シグナル伝達系は、胎生期の形態形成に重要な役割を演じているシグナル伝達系として同定された。その後、シグナル伝達系に属する分子がいくつかのがんに関与していることが判明した。小細胞肺がん、非小細胞肺がんの双方で、一部のがんに hedgehog シグナル伝達系の関与を示すデータが得られている。しかしながらデータは限られており、全体像が明らかになるのはこれからと思われる。

### 1 Hedgehog シグナル伝達系

Hedgehog (ハリネズミ) という奇妙な名前を有するこの伝達系は、ショウジョウバエ胚の分節をコントロールする遺伝子 *hedgehog* に由来する。Hedgehog シグナル伝達系は、進化上非常に保存されたシグナ

ル伝達系で、ショウジョウバエからヒトに至る広い範囲の生物種で認められる。ヒトには3種の相同遺伝子が存在する。それぞれが分泌蛋白をコードしており、sonic hedgehog (Shh), desert hedgehog (Dhh), indian hedgehog (Ihh) と命名されている。このうち、最初の sonic hedgehog は、テレビゲームの主人公の名前に由来するという。

Hedgehog シグナル伝達系の大まかな構造を図1に示す。Hedgehog (hh) 蛋白は、12回膜貫通型蛋白である受容体 Patched1 (Ptch1 と略す) に結合する。Ptch1 は Smoothened (Smo と略す) という7回膜貫通型蛋白の細胞内局在を制御しているが、hh が Ptch1 に結合するとこの制御が外れ、Smo は本来の活動場所である細胞表面の絨毛に移動して、シグナル伝達を開始する。シグナルは転写因子 Gli1, Gli2 の活性化という形で起こる。そして Gli1/2 が核内に移動して hedgehog シグナル標的遺伝子を活性化する。IGFBP3, BCL2, N-MYC など多数の遺伝子が標的遺伝子である。

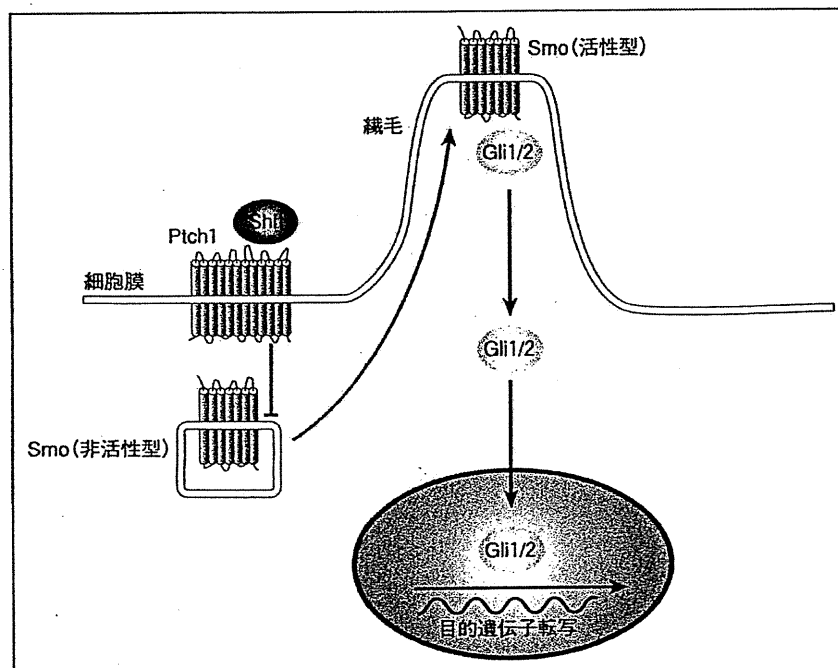


図1 Hedgehog シグナル伝達系

## 2 Hedgehog シグナル伝達系とがん

Hedgehog シグナル伝達系とがんとの関連を最もよく示すものは、皮膚基底細胞がん、脳髄芽腫、横紋筋肉腫を合併する Gorlin 症候群の責任遺伝子が、*Ptch1* であることだろう。Gorlin 症候群では、*Ptch1* の機能喪失変異をヘテロで有している。Gorlin 症候群患者の体細胞で、何らかの原因でもう一方の正常アレルに変異が生じることにより *Ptch1* が機能喪失を起こす。この細胞では hedgehog シグナル伝達系が常に活性化された状態となり、発がんに至る<sup>29)</sup>。Gorlin 症候群での遺伝子異常に加え、孤発性髄芽腫の一部で *Ptch1* の変異がみられること<sup>3)</sup>、孤発性基底細胞がん *Smo* の変異がみられること<sup>4)</sup>により、hedgehog シグナル伝達系が一部のがんと密接に関連していることが明らかになった。

## 3 Hedgehog シグナル伝達系と肺がん

上記の hedgehog シグナル伝達系異常は、遺伝子変異によるシグナル伝達系活性化が原因となっていたが、hedgehog シグナル伝達系分子の過剰発現が、いくつかのがんと関連していることが報告されている。代表的なものは、小細胞肺がんで見られた *Shh* の過剰発現と、*Shh* 依存性の細胞増殖の報告である<sup>9)</sup>。小細胞肺がんでは、自己分泌 (autocrine)、傍分泌 (paracrine) により、自分自身が分泌した増殖因子が自分自身の増殖を刺激する、という自己分泌・傍分泌増殖メカニズムが知られている。ProGRP で知られる gastrin releasing peptide とその受容体は代表的なものであるが、このような自己増殖メカニズムの1つとして hedgehog シグナル伝達系が働いている可能性が示されたわけである。小細胞がんでは、Gorlin 症候群で見られるような遺伝子変異はみつかっておらず、あくまで正常の hedgehog シグナル伝達系が過剰刺激されたことが発がんの原因となっている。Hedgehog による自己増殖メカニズムは、乳がんなどでも報告されている。

非小細胞肺がんでは、自己分泌、傍分泌は一般的なメカニズムとはされていない。しかしながら、非小細胞肺がんでも hedgehog シグナル伝達系が何らかの役割を果たしている可能性がある<sup>30)</sup>。今後の研究が必要な分野である。

## 4 Hedgehog シグナルと肺がん —今後の展開—

Cancer stem cell との相同性が指摘される side population を調べてみると、小細胞肺がん細胞株の side population ではさまざまな腫瘍関連遺伝子とともに hedgehog シグナル伝達系遺伝子が過剰発現していたという<sup>8)</sup>。また、hedgehog シグナル伝達系が cancer stem cell の生存に欠かせないことが、骨髄性白血病の研究で報告されている<sup>9)</sup>。Cancer stem cell は化学療法耐性であることが多く、がんを治癒させるためには cancer stem cell を根絶しなければならないと考えられている。前記の研究は、cancer stem cell を標的とした治療の1つとして hedgehog シグナル伝達系が想定できることを示しており、非常に興味深い。

Hedgehog シグナル阻害物質はいくつか知られている。代表的な阻害剤は cyclopamine (*Smo* の阻害剤) だが、その誘導体である GDC-0449、BMS-833923 が臨床試験段階に入っており、小細胞がんにおいて、それぞれシスプラチン+エトポシド、カルボプラチン+エトポシドとの併用投与で安全性、効果が検討されている<sup>10)11)</sup>。がん細胞と同時に cancer stem cell を標的とするこれらの戦略が有効に働くかどうか、今後の展開が興味深い。

### 文 献

- 1) Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al : Mutations of the human homolog of *Drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85 : 841-851, 1996
- 2) Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al : Human homolog of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 272 : 1668-1671, 1996

- 3) Vorechovsky I, Tingby O, Hartman M, et al : Somatic mutations in the human homologue of Drosophila patched in primitive neuroectodermal tumours. *Oncogene* 15 : 361-366, 1997
- 4) Lam CW, Xie J, To KF, et al : A frequent activated smoothed mutation in sporadic basal cell carcinomas. *Oncogene* 18 : 833-836, 1999
- 5) Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, et al : Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 422 : 313-317, 2003
- 6) Yuan Z, Goetz JA, Singh S, et al : Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene* 26 : 1046-1055, 2007
- 7) Gialmanidis IP, Bravou V, Amanetopoulou SG, et al : Overexpression of hedgehog pathway molecules and FOXM1 in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 66 : 64-74, 2009
- 8) Salcido CD, Larochelle A, Taylor BJ, et al : Molecular characterisation of side population cells with cancer stem cell-like characteristics in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 102 : 1636-1644, 2010
- 9) Zhao C, Chen A, Jamieson CH, et al : Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia. *Nature* 458 : 776-779, 2009
- 10) Zhang Y, Laterra J, Pomper MG : Hedgehog pathway inhibitor HhAntag691 is a potent inhibitor of ABCG2/BCRP and ABCB1/Pgp. *Neoplasia* 11 : 96-101, 2009
- 11) Neal JW, Sequist LV : Exciting new targets in lung cancer therapy ; ALK, IGF-1R, HDAC, and Hh. *Curr Treat Options Oncol* 11 : 36-44, 2010

# 化学療法不可で EGFR-TKI 不応となった肺癌症例では EGFR-TKI は中止すべきか？

埼玉医科大学呼吸器内科 萩原弘一



## 現状

- EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌症例では、全身状態が不良な場合でも EGFR-TKI の適応がある。
- 中央値 11 ヶ月で EGFR-TKI に耐性が生じ腫瘍が再増大する。

## 対案

- 全身状態悪化により化学療法不可となっている症例が多く、EGFR-TKI を中止すると best supportive care 以外の選択肢がない。

## 議論

- EGFR-TKI 投与中に急速に腫瘍増大がみられる症例では、EGFR-TKI の中止はやむをえない。
- EGFR-TKI 投与中に緩徐に腫瘍増大がみられる症例では、EGFR-TKI を継続する意味はあるであろう。

## 展望

- EGFR-TKI 耐性の出現を克服できる薬剤、併用療法を案出する必要がある。

### はじめに

本稿で扱う主題は少々ややこしい。より一般的な主題として、「EGF 受容体チロシンキナーゼ活性阻害薬 (EGFR-TKI) 不応となった肺癌症例では EGFR-TKI は中止すべきか」としてもよいであろう。通常は、「もちろん中止すべき」となるはずであるが、なかなか単純に割り切れない症例が多い。それは、通常の化学療法と EGFR-TKI の効果に、少なからぬ相違が存在するからである。

まず、予備的な知識として、EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI、また EGFR-TKI 耐性機序について簡単にまとめ、その後、本稿の論点に入る。

### EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI

EGFR 遺伝子増幅が脳腫瘍の一部(神経膠芽腫)で認められることは以前から知られていたが、EGFR 遺伝子変異の存在は知られていなかった。そもそも、EGFR が肺癌で重要な役割を演じているというデータさえ、ごくわずかしかなかった。EGFR-TKI を肺癌に使用のもとになったデータは何であったのか。この結果、非小細胞肺癌の医学が急速に進歩したわけであるから、非常に興味深い。

EGFR-TKI が非小細胞肺癌に使用され、一部の患者で著効することが明確となり、それを手がかりとして EGFR 遺伝子変異の存在が明らかに

なった<sup>1,2)</sup>。EGFR の exon 18, 19, 21 に変異が起こることにより、EGFR は恒常的に活性化され、細胞内にシグナルを伝え続ける。このシグナルにより、EGFR 下流にある 2 つの主要なシグナル、すなわち Akt を通る生存シグナルと、Erk を通る増殖シグナルとがともに刺激され、発癌につながると考えられている<sup>3)</sup>。gefitinib, erlotinib は、EGFR、とくに変異 EGFR の ATP 結合部位の ATP 結合を競合的に阻害することにより、EGFR よりのシグナル伝達を阻害する<sup>1,2)</sup>。EGFR 変異を有する細胞は、EGFR を通るシグナルに依存して生存、増殖しているため、シグナルが阻害されると速やかにアポトーシスに陥る (oncogene addiction)<sup>4)</sup>。これが、gefitinib, erlotinib の抗腫瘍効果のメカニズムと考えられている。

EGFR 遺伝子変異は、日本人肺癌の 30% 程度に認められる<sup>5)</sup>。

### EGFR-TKI の効果

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に EGFR-TKI (gefitinib および erlotinib)、とくにエビデンスが揃っている gefitinib を投与することは、すでに標準的な治療法として確立されている<sup>6,7)</sup>。EGFR 遺伝子変異のある肺癌では、治療コースのいずれかの時点で gefitinib を投与することが生存に寄与し、プラチナ製剤+新規抗腫瘍薬の治療のみで治療した場合に比べ、ほぼ 2 倍の生存期間が得られる。gefitinib および erlotinib を投与した場合、0.5~1.0% 程度の患者に重篤な薬剤性肺障害 (interstitial lung disease (ILD) : 間質性肺炎の形式をとることが多い) が認められる。薬剤性肺障害の症例を除くと、EGFR-TKI は副作用が少なく、患者の生活の質 (QOL) が良好に保たれる<sup>6)</sup>。

全身状態が悪化し、performance status (PS) が 3~4 に低下した症例や、75 歳以上の高齢者でも、EGFR 遺伝子変異が陽性である場合、通常の全身状態の患者とさほど変わらぬ副作用頻度で gefitinib が投与可能であり、なおかつ劇的な PS の改善

が期待できる<sup>8)</sup>。

### EGFR-TKI 耐性の出現

当初は良好な効果がみられた EGFR-TKI でも、完全に腫瘍が消失する例は多くない。一部の腫瘍細胞がアポトーシスを逃れ、中央値 11 ヶ月 (gefitinib のデータ) で腫瘍の再増大が認められる<sup>6)</sup>。耐性は、① T790M 遺伝子変異の出現、② それ以外のメカニズム (Met 遺伝子の増幅など) によって引き起こされる。T790M 変異は約半数の患者で認められる<sup>9,10)</sup>。790 番目のアミノ酸がスレオニンからメチオニンに変わることで、メチオニンの大きな側鎖が EGFR-TKI の ATP 結合部位への結合を阻害する。そのため、EGFR-TKI が薬理機能を果たせなくなり、EGFR シグナル伝達系が活性化され、腫瘍増殖が起こる。これ以外に、EGFR-TKI 抵抗性のメカニズムとして、Met 遺伝子の増幅<sup>11)</sup>、HGF の発現増加<sup>12)</sup>が報告されている。

明確なエビデンスとして示されたわけではないが、T790M 遺伝子変異が出現した場合は「gefitinib がまったく効かなくなる」、しかしそれ以外は「gefitinib が少々効いているかもしれない」という印象をもつ医師は多いようである。これはあくまで印象であり、明確に示されたものではない。

### EGFR-TKI 治療の特徴

EGFR-TKI の顕著な特徴は、stable disease (SD) が薬剤の重要な効果の 1 つと考えられることである。EGFR 遺伝子変異を有する症例では、70% 程度が明確な腫瘍縮小 (partial response : PR) を示すが、残りの 20% 程度は腫瘍縮小も増大も明確でない状態 (SD) で経過する。

さらにむずかしいことに、SD のまま長期間経過する症例、腫瘍の再増大がみられても、化学療法後の腫瘍再増大と比較して緩やかな腫瘍増大を示す症例が少なからず認められる。

### 三次治療以降の EGFR-TKI

一次治療, 二次治療を gefitinib, 化学療法で行い, 双方ともに耐性となった場合, 三次治療として erlotinib を使用すべきか否かというのは興味深い問題である。

EGFR 変異で患者選択を行わず, 非小細胞肺癌全体を対象に gefitinib を投与した ISEL 試験では gefitinib の有効性を示せなかったが<sup>13)</sup>, 同様の被験者に対して erlotinib を投与した BR. 21 試験では, erlotinib はプラセボとの比較で生存期間を有意に延長することが示された<sup>14)</sup>。この差が単に統計学的な誤差が原因で生じたものなのか, それとも両薬剤の作用の違いなのか, それを明確に示すデータはない。しかしながら, gefitinib 耐性出現後に erlotinib を投与して有効であった症例が散見されている。両薬剤の作用機序は微妙に異なり, 薬剤の効果も微妙に異なると考えたほうがよいと思われる。

### 化学療法不可で EGFR-TKI 不応となった肺癌症例では EGFR-TKI は中止すべきか

前記のように, 本論点に対する明確な回答は存在しない。しかし, おそらく多くの医師が以下のように判断しているのではないであろうか。

化学療法を行って腫瘍の再増大が認められるときの腫瘍増大速度は, 多くの医師が知っている。EGFR-TKI 不応となった場合でも, 腫瘍増大速度が化学療法使用後と同様のものと, 明らかに遅いものがある。遅い場合, EGFR-TKI がある程度効いていると判断し, 投与を継続する医師は多いであろう。われわれの印象は, 腫瘍の増大速度が速いものに *T790M* 変異を有するものが多いというものだが, あくまで推測の域を出ない。

### 化学療法可能で EGFR-TKI 不応となった肺癌症例では EGFR-TKI は中止すべきか

本稿の論点とは異なるが, 化学療法可能な症例, すなわち, 良好な PS が保たれている症例ではど

うするか, 大事な問題点である。EGFR-TKI 不応となった症例でも, 化学療法を数コース施行したあと, 再度 EGFR-TKI が有効になったという症例はしばしば経験される。肺癌は, 最初は1つの悪性細胞が生じることで発生すると考えられるが, 進展の途中で性質の異なるいくつかの細胞集団に分かれていくらしい。これらの細胞集団に薬剤反応性の違いがあるならば, EGFR-TKI で EGFR-TKI 感受性の細胞集団をたたき, 化学療法で化学療法感受性の細胞集団をたたくということで, 交替療法は意味のあることであるし, EGFR-TKI と化学療法の同時併用も有効かもしれない。これを検討する臨床試験はすでに進行中である。交替療法や同時併用療法で有効性が示せるかは, 今後の臨床試験の結果を待つ必要がある。

### 文献

- 1) 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* 350 : 2129, 2004
- 2) Paez JG et al : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304 : 1497, 2004
- 3) Sordella R et al : Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 305 : 1163, 2004
- 4) Weinstein IB, Joe A : Oncogene addiction. *Cancer Res* 68 : 3077 (discussion 3080), 2008
- 5) Tanaka T et al : Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* 126 : 651, 2010
- 6) Maemondo M et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362 : 2380, 2010
- 7) Mitsudomi T et al : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (wjtog3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11 : 121, 2010
- 8) Inoue A et al : First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 27 : 1394, 2009
- 9) Pao W et al : Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2 : e73, 2005
- 10) Kobayashi S et al : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*



化学療法不可で EGFR-TKI 不応となった肺癌症例では EGFR-TKI は中止すべきか？

- 352 : 786, 2005
- 11) Engelman JA et al : Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating erbb3 signaling. Science 316 : 1039, 2007
- 12) Yano S et al : Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. Cancer Res 68 : 9479, 2008
- 13) Thatcher N et al : Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer : results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (iressa survival evaluation in lung cancer). Lancet 366 : 1527, 2005
- 14) Shepherd FA et al : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 353 : 123, 2005

nkd



■現場ですぐに役立つ・頼りになる一冊

## 肺癌薬物療法 Q&A 臨床現場での考えかた

編集 中西洋一 (九州大学教授)

■B5判・182頁 2009.11. ISBN978-4-524-26003-4

定価 4,935 円 (本体 4,700 円+税 5%)

internal medicine

# 肺癌の性差

萩原弘一\*

## Summary

肺癌は世界の死亡原因の1つである。肺癌の大きな原因は喫煙で吸入される発癌性化学物質だが、喫煙と直接関係ないものが肺癌全体の1/4程度を占める。喫煙と関連のない肺癌は、喫煙の根絶だけでは解決できない大きな問題である。肺癌患者数には全世界で明確な男女差がある。女性の肺癌には腺癌が多い。アジア人の女性腺癌にはEGFR遺伝子変異を有するものが多い。男女差を手がかりに、肺癌発生に重要な遺伝子を追跡していくことは、肺癌の成り立ちを追跡し、新たな治療を構築するうえで、有望な戦略になると考えられる。

**Key words**▶ 性差, 喫煙, EGFR 遺伝子変異, EML4-ALK 融合遺伝子, oncogene addiction/gender difference, smoking habit, EGFR mutation, EML4-ALK fusion gene, oncogene addiction

## はじめに

肺癌は世界の多くの国で主要な癌死亡原因である。肺癌の発生は喫煙によって増加する。喫煙を原因とする肺癌の原因が喫煙によって吸入される発癌性化学物質であることは、疑いの余地がない。しかしながら、最近、喫煙と関連のない肺癌の存在が脚光を浴びてきている。これは、喫煙と関連のない肺癌が増えてきたのではなく、肺癌のサブタイプとして、喫煙に関連しない肺癌があることが認識され、さらに上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 変異遺伝子、

EML4-ALK 融合遺伝子などの変異遺伝子とそのサブタイプに集積することが明らかになったためと思われる。このようなサブタイプは女性に多く、肺癌にみられる性差を形成している。

## 世界の肺癌

肺癌は世界で最も患者の多い悪性腫瘍である (図1)。2008年の推定新規発症患者は161万人であり、すべての癌の12.7%を占める。死亡者数は138万人。全癌死の18.2%である。さらに、いったん発症すると死亡率の高い癌の1つであることも銘記する必要がある。

### Gender Difference in Lung Cancer

Koichi HAGIWARA \*

\* Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University, Saitama

\* 埼玉医科大学呼吸器内科 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38)

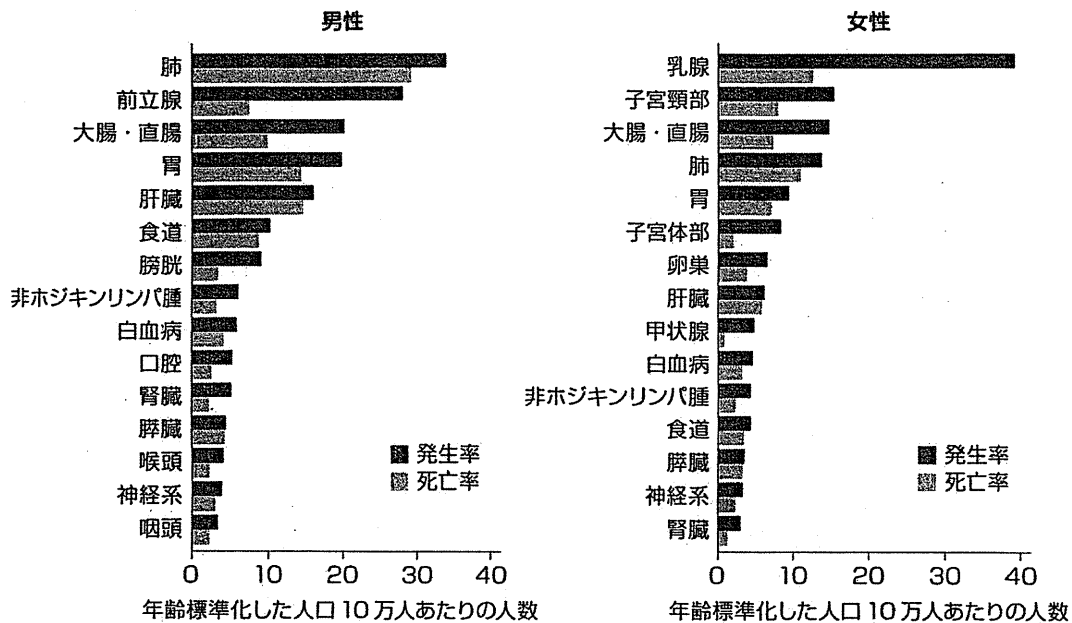


図 1 世界の癌患者数  
 (GLOBOCAN 2008. (<http://globocan.iarc.fr/>) より引用)

る<sup>1)</sup>。

肺癌患者数には著明な地域差がある (図 2)。北米, 中央・東ヨーロッパ, 東アジアで多く, アフリカで低い。しかしながら, 先進国の肺癌患者数は減少傾向にあり, 発展途上国の患者数は増加傾向にある。21 世紀半ばには, 発展途上国の患者が過半数を占めると推定されている<sup>2)</sup>。

肺癌患者数には明確な男女差がある (図 1)。女性の患者数は少ない。しかしながらその女性においても, 全世界で肺癌は患者数 4 位, 死亡者数 2 位の悪性腫瘍である。各国の診断レベルによる罹患率の相違という技術的な因子, 女性が医療機関を受診しにくい社会的因子もあると考えられるが, ほぼすべての国で明確な男女差があることは間違いなさそうである。

喫煙が肺癌の強い危険因子であることはよ

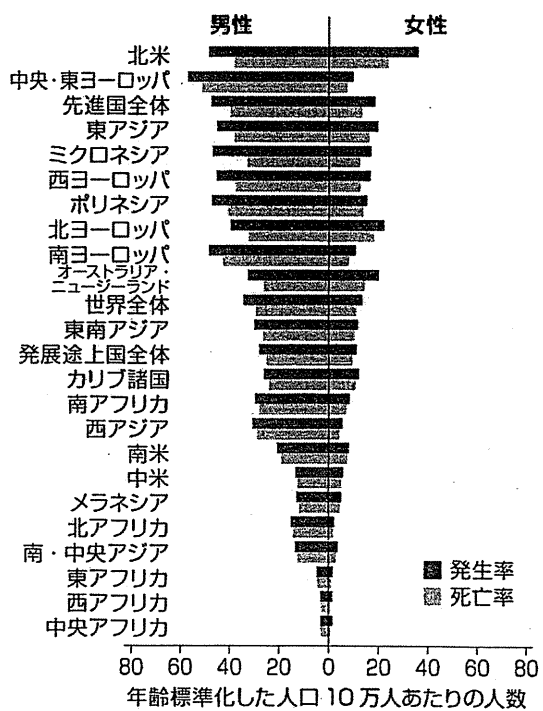


図 2 世界の肺癌患者数  
 (GLOBOCAN 2008. (<http://globocan.iarc.fr/>) より引用)

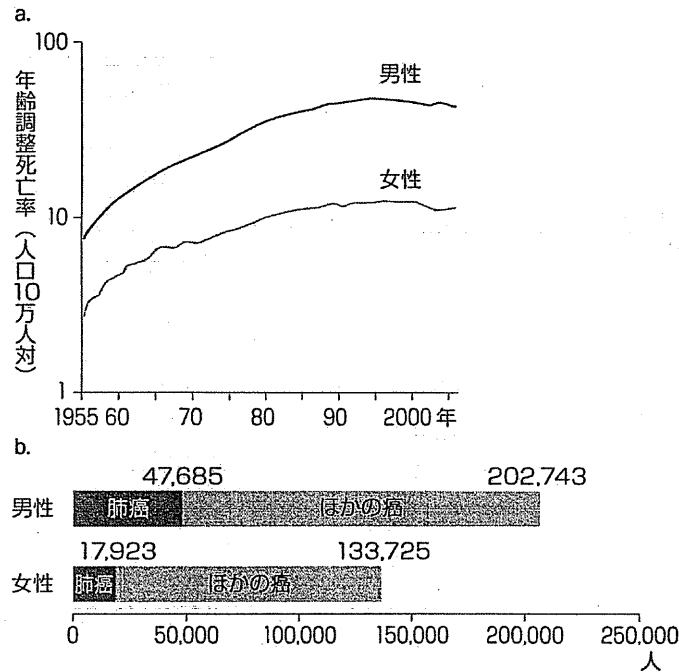


図3 日本の肺癌死亡患者数  
 a. 肺癌年齢調整死亡率の年次変化。  
 b. 悪性新生物による死亡者数とその内訳(2007年)。  
 (国民衛生の動向2009. 東京:厚生統計協会, 2010より引用)

く知られている。肺癌罹患率の男女差は、各国における男女間の喫煙率差を反映しているとも考えられる。喫煙率は、20~30年後の肺癌発生率に反映するとされる。喫煙率が減少している国では、肺癌罹患率が減少傾向に転じていることが報告されている。

では、同程度に喫煙している男女間では、肺癌の発生率に差があるのだろうか。この問題に関しては、女性の方がタバコへの感受性が高いとする報告と男女同程度という報告とがある。女性の方が感受性が高いとする報告が多いようだが、結論は出ていない<sup>3)4)</sup>。

「非喫煙者の肺癌」というカテゴリーを作成すると、その死亡者数はすべての悪性腫瘍の第7番目に相当するという。喫煙習慣が根絶されたとしても、このカテゴリーの肺癌は残

存する可能性が高く、大きな問題となるカテゴリーである。非喫煙者の肺癌の発生率には男女差があり、女性に3倍多く認められる<sup>5)</sup>。特に若年ではその傾向が顕著である。女性であることが肺癌リスクの1つであることは、ほぼ間違いない。

正確な数字は明らかではないが、男性肺癌の15%、女性肺癌の50%、合わせて全肺癌の25%は喫煙と関連のない肺癌と推定されている<sup>6)</sup>。喫煙と関連のない肺癌は女性に多く、東アジア、南アジアに多いことが疫学的に明らかになっている。インドでは、女性肺癌の90%以上は非喫煙者というデータもある<sup>7)</sup>。北米では女性肺癌が多いが(図2)、米国では女性肺癌の多くは喫煙者である。