

## 大腸がん診療における血液検体を用いた遺伝子検査の試み

◎澤田 武<sup>1)</sup>

金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 先進的・地域医療研究講座 特任准教授<sup>1)</sup>

2015年に米国のオバマ大統領は、ゲノム情報に基づいて患者をサブグループ化し、治療法の確立を目指す“Precision Medicine”（精密医療）の推進を宣言した。時を同じくして、がんの原発巣や転移巣から血液中に流出した循環腫瘍細胞（circulating tumor cells, CTC）や、循環腫瘍DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）などを検出するリキッドバイオプシーが注目され、臨床への応用拡大が期待されるようになった。2016年には、アメリカ食品医薬品局（FDA）は、転移性非小細胞肺癌において、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor, EGFR）の遺伝子変化を検出するctDNA検査を、分子標的薬であるエルロチニブの効果を予測するコンパニオン診断薬として承認した。

一方、分子標的薬の導入などの化学療法の進歩に伴って、切除不能進行再発大腸がんにおける生存期間中央値は30ヶ月を超えるようになった。代表的な分子標的薬として、抗EGFR抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）が用いられているが、RAS（KRAS/NRAS）遺伝子変異陽性大腸がんに対して効果が乏しいことが示されたため、投与前にはRAS遺伝子検査の実施が推奨されることとなった。また、抗EGFR抗体薬の投与後に、治療前には認められなかったRAS遺伝子変異が生じることが報告され、新たな変異が獲得耐性の一因となる可能性が指摘された。さらに、患者腫瘍組織移植（patient-derived xenografts, PDX）モデルを用いた研究からは、BRAF、PIK3CA、EGFR遺伝子変異やERBB2（HER2）遺伝子の増幅なども抗EGFR抗体薬の抵抗性に関与する可能性が示された。

大腸がん診療においても、ctDNAを用いた体細胞遺伝子検査（リキッドバイオプシー）は、がんの状態を繰り返しモニタリングできる検査として期待されている。特に、化学療法を行う大腸がんであっても、原発巣が切除されていることが多く、化学療法後の組織採取には侵襲を伴うことが多いため、ctDNA検査の低侵襲性が注目されている。さらに、腫瘍組織の不均一性（heterogeneity）も指摘されており、腫瘍検査よりもctDNA検査の方が、腫瘍全体の遺伝子変化を反映する可能性も示唆されている。

大腸がん診療におけるctDNA検査の今後の展望として、(1)切除不能進行再発大腸がんにおける予後予測や化学療法の効果予測、(2)抗EGFR抗体薬投与前の治療効果予測、(3)抗EGFR抗体薬投与中の治療効果モニタリングや治療無効の早期判定、(4)大腸がん治癒切除後再発の早期発見などへの応用が期待されている。現在、抗EGFR抗体薬への耐性獲得例に関して、新たな治療戦略を検討するいくつかの臨床試験が行われている。例えば、EGFR遺伝子の変異に対しては、新たな抗EGFR抗体薬の有効性が検討されており、HER2遺伝子の増幅例に対しては、抗HER2抗体薬とキナーゼ阻害薬の併用効果が示されている（HERACLES study）。これらの試験は、腫瘍組織検査に基づいて行われているが、近い将来、低侵襲なctDNA検査で遺伝子の変化をリアルタイムに検出し、それに応じて治療戦略を立てる、“Precision Medicine”（精密医療）の実現が期待される。