

「分子標的薬時代の遺伝子検査法」



木村晋也

佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

慢性骨髄性白血病 (CML) に対するメシル酸イマチニブや、肺がんに対するゲフィチニブなど、これまでの治療効果を大きく上回る画期的な分子標的薬が続々と臨床で利用されるようになってきた。そしてこれら分子標的治療薬は、その攻撃対象が明確であり、非常にピンポイントでの攻撃を行う。こうした特性から分子標的薬を有効に使用するには、その攻撃対象の性状を分子レベルで検査する必要がある。

チロシンキナーゼ阻害剤などの分子標的薬は、その結合部位を規定する DNA に点突然変異がおこると効果を喪失する。また逆に、EGFR や BRAF では点突然変異があると阻害剤の効果が高い。そのため分子標的薬の時代には、**点突然変異の検出**がきわめて重要になってきた。われわれは、微量の全血または DNA から 60-90 分で点突然変異を全自動・高感度(3%)に点突然変異の検出を可能とする quenching probe(QP)法の開発を行ってきた。QP 法は、野生型と変異型に対する蛍光標識グアニン消光プローブ (Q-probe) の乖離温度差を利用した検出法である。われわれは、QP 法を用い、BCR-ABL (Blood 2010, Cancer Lett 2011)、JAK2 (Leuk Res 2008)、KRAS、BRAF などの点突然変異検出系を構築してきた。最近、変異 DNA を優先的に増幅する mutation biased PCR(MBP)を組み合わせることで、より高感度 (0.1-0.3%) の全自動点突然変異測定系 MBP-QP 法の開発に成功した。高感度性を利用し、CML 患者においてイマチニブ高度耐性変異である BCR-ABL/T315I 変異を従来法より早期に検出できないかについて前向き試験を行っている。

また、肺がん患者において、EGFR 阻害剤耐性症例の約半数で EGFR/T790M 変異を認める。MBP-QP 法を用い、この高感度を利用することで、末梢血中に流れる肺がん細胞由来の DNA に存在する点突然変異を検出できる測定系を確立した (J Thoa Oncol, 2011)。この検査法によって肺がん患者を気管支鏡や生検などの侵襲性の高い検査から解放できる期待がもたれる。ゲフィチニブを服用開始した患者を対象とした多施設前向き

臨床試験で、MBP-QP 法を用いて血漿 DNA で T790M 検出可能であり、臨床的に有益な検査方法であることを証明した (Cancer Sci, in press)。EGFR/L858R および Exon 19 欠失は、EGFR 阻害剤が有効とされる activating mutation と呼ばれ、その検出は治療開始に重要である。L858R は点突然変異であり、MBP-QP 法構築は容易であったが、欠失の検出は原理上困難であった。そこで、wild inhibitory probe (WIP)を応用し遺伝子欠失にも対応できる WIP-QP 法も開発した (J Thoa Oncol, 2012)。

全自動・高感度に遺伝子変異を検出する MBP-QP や WIP-QP 法を用い、外来受診時、即時に対応できる Point of Care (POC) 外来を確立していきたい。

【略歴】

木村晋也

昭和 37 年 3 月 28 日生 (53 歳)、京都市生まれ
 佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科 教授
 佐賀大学医学部附属病院 副病院長
 佐賀大学 学長補佐

- 昭 61 自治医科大学卒業
- 京都府立医大第1内科入局
- 平 8 医学博士取得
- 平 8～平 10 オーストラリア Walter and Eliza Hall Institute 博士研究員
- 平 10～平 12 京都第 2 赤十字病院血液内科
- 平 12～平 13 ドイツ、フランクフルト大学血液内科 博士研究員
- 平 14 京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部助手
- 平 21 年 4 月 佐賀大学医学部内科学 (血液・呼吸器・腫瘍内科) 教授
- 平 21 年 11 月 佐賀大学医学部附属病院 がんセンター長
- 平 26 年 4 月 佐賀大学医学部附属病院 副病院長

【所属学会】

日本がん分子標的治療学会(理事、監事)
 日本癌学会(評議員)
 日本血液学会(代議員)
 日本内科学会(評議員)
 日本臨床薬理学会(社員)
 日本臨床腫瘍学会
 日本癌治療学会
 日本輸血細胞治療学会

【資格】

日本血液学会専門医・指導医
 日本内科学会認定医
 日本輸血細胞治療学会認定医

【Associate Editor】

Cancer Science

【Editorial Board】

Recent Patent Reviews on Anti-Cancer Drug Discovery
 International Journal of Clinical Oncology
 Open Journal of Hematology
 International Journal of Clinical Medicine

【受賞】

高松宮妃がん研究助成
 バイオビジネスアワード
 医師会医学研究助成
 日本白血病基金
 佐川がん研究助成
 小林がん学術振興会研究助成
 臨床検査医学研究振興基金研究奨励金
 黒住医学研究振興財団研究助成金
 藤原記念財団研究助成 など

【主な publications】

1. Imagawa J, Kimura S, et al.
Lancet Haematol 2: e528-523, 2015.
2. Sueoka-Aragane N, Kimura S, et al.
PLoS One 9: e111881, 2014.
3. Imam SZ, Kimura S, et al.

4. Nakamura T, Kimura S, et al.
J Thorac Oncol 7:1369-1381, 2012.
5. Yamamichi J, Kimura S, et al.
Nanomedicine 7: 889-895, 2011.
6. Hisatomi T, Kimura S, et al.
Blood 117:3575-84, 2011.
7. Tanaka R, Kimura S, et al.
Blood 116: 2089-2095, 2010.
8. Kantarjian H, Kimura S, et al.
Cancer 16: 2665-2672, 2010.
9. Yokota A, Kimura S, et al.
Blood 109: 306-314, 2007.
10. Kimura S, Naito H, et al.
Blood 106: 3948-54, 2005.
11. Nogawa M, Kimura S, et al.
J Clin Invest 115: 978-85, 2005.
12. Kimura S, Horie A, et al.
Blood 101: 4219-21, 2003.
13. Kuroda J, Kimura S, et al.
Blood 102: 2229-35, 2003.
14. Gainsford T, Kimura S, et al.
Blood 91: 2745-52, 1998.
15. Kimura S, Roberts AW, et al.
PNAS 95: 1195-200, 1998.
16. Kimura S, Maekawa T, et al.
Cancer Res 55: 1379-84, 1995.