

# 肺癌のコンパニオン診断薬とゲノム医療 —なぜ共通の理解が得にくいのか—

はぎ わら こう いち  
萩原 弘一  
Koichi HAGIWARA

## はじめに

コンパニオン診断薬は、「特定の医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、その使用対象患者に該当するかどうかなどをあらかじめ検査する目的で使用される診断薬」とされる (<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0013.html>)。「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」(平成25年7月1日付け薬食審査発0701第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)に詳しい記述がある。

コンパニオン診断薬はゲノム医療と密接な関係がある。筆者は、しばしばこの分野に関してコメントや意見を求められるが、対象臓器により専門家の間に大きな違いがあり、共通の言語で話すのが困難な場合があることが気になっている。このあたりの事情をまとめてみよう。

## I. ドライバー変異、ドライバー遺伝子

ドライバー遺伝子は、癌細胞の増殖に密接に関与する遺伝子である。人の正常細胞にある遺伝子にドライバー変異が生じ、ドライバー遺伝子になり、その結果癌が発生する。

肺癌の専門家に聞いてみると、口を揃えて以下のように言うだろう。

1. ドライバー遺伝子は癌遺伝子である。
2. 肺癌のドライバー遺伝子を具体的に挙げると、*EGFR* 変異遺伝子、*KRAS* 変異遺伝子、*BRAF* 変

異遺伝子、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子である。

3. ドライバー遺伝子は一つの癌細胞には一種類しか無い。すなわち、相互排他的な存在形式を取る。*EGFR* 変異遺伝子を持っている細胞は、*KRAS* 遺伝子変異を持っていないというような形式である。
4. ドライバー遺伝子に対する分子標的薬は有効な癌治療薬になる

ところが、大腸癌の専門家に聞いてみると状況は全く異なる。

1. 癌関連遺伝子変異はすべてドライバー遺伝子である。
2. 不活化された癌抑制遺伝子はドライバー遺伝子である。
3. ドライバー遺伝子は一つの癌細胞に多数存在する。すなわち、肺癌の専門家は、正常細胞に変異が生じ、それが肺癌の分裂を直接促進するようになった、別の言葉で言うと癌遺伝子となった遺伝子をドライバー遺伝子と言っている。大腸癌の専門家は、癌の発生、進展にわずかでも関連がある遺伝子は、すべてドライバー遺伝子としている。すでに、話している言語が違うと言わざるを得ない。

肺癌の専門家の理解に従うと、大腸癌には *KRAS* 変異遺伝子以外のドライバー変異は現時点では明確に知られていないことになる。どちらが正しいのだろうか。

「がん細胞内の遺伝子変異のうち、がん細胞に選択的な生存優位性を与える変異をドライバー変異という。そのような変異を持った遺伝子がドライバー遺伝子である」とされているようだ。これに従うと、肺癌専門家の理解も、大腸癌専門家の理解もどちら

も正しく思えてくる。

ややこしいので、肺癌でみられるドライバー遺伝子を癌遺伝子型ドライバー遺伝子ということにしよう。

なぜ、このような臓器間の違いが出るのだろうか。

これは、肺癌と大腸癌の性格の違いだろう。肺癌の癌遺伝子型ドライバー遺伝子に対する分子標的薬は、劇的な効果をもたらす(図1)。肺癌に化学療法を行った場合の典型的な生存曲線と、癌遺伝子型ドライバー遺伝子を持っている肺癌に対応する分子標的薬を投与した場合の生存期間を比べると、驚くほどの差がある。癌遺伝子型ドライバー遺伝子を見つけ、対応する薬剤を投与する。この作業が肺癌ほど大きな差をもたらす固形癌は、ほとんど無い。

## II. ゲノム医療

上記の理解の違いは、「ゲノム医療」という言葉からそれぞれの専門家が抱くイメージを大きく変える。

肺癌の専門家は、上記数種類のドライバー変異の有無を調べて適切な薬剤選択を行うことを「ゲノム医療」と考える。それ以上の遺伝子の検索は、研究目的であり臨床とは直接関係ない。

大腸癌の専門家は、上記の多数のドライバー変異の有無を調べて、それを変数として関数を設定し、治療反応性や予後を推定しようとする。多数の遺伝

子の検索が直接臨床と結びついてくる。

上記のような考え方の違いは、「ゲノム医療」の考え方に直接影響する。数十～数百種類の遺伝子を調べる遺伝子パネル検査をなぜ行う必要があるのか、肺癌の専門家は理解できない。数種類の遺伝子の検索で十分な癌診療ができるからである。対照的に大腸癌の専門家は、遺伝子パネル検査を重要なものと考えているだろう。これほどに意識の乖離があることを理解しないと、「ゲノム医療」の全体像は掴めない。

## III. 海外発のコンパニオン診断薬と日本の気管支鏡医療の乖離

ここからは肺癌に絞って海外と日本の事情が大きく異なることを述べる。

コンパニオン診断薬は海外発(特にアメリカ発)が多い。薬剤開発と同時にコンパニオン診断薬が開発され、それが導入されるからである。アメリカ発のコンパニオン診断薬はみな組織診検体を対象としている。これは、日本の気管支鏡医療の現実と大きく異なっている。日本の医療では、組織診検体が取れる肺癌患者は2/3程度である。残りは細胞診検体で癌を診断されている。

気管支鏡は、国立がんセンター(当時)が中心と

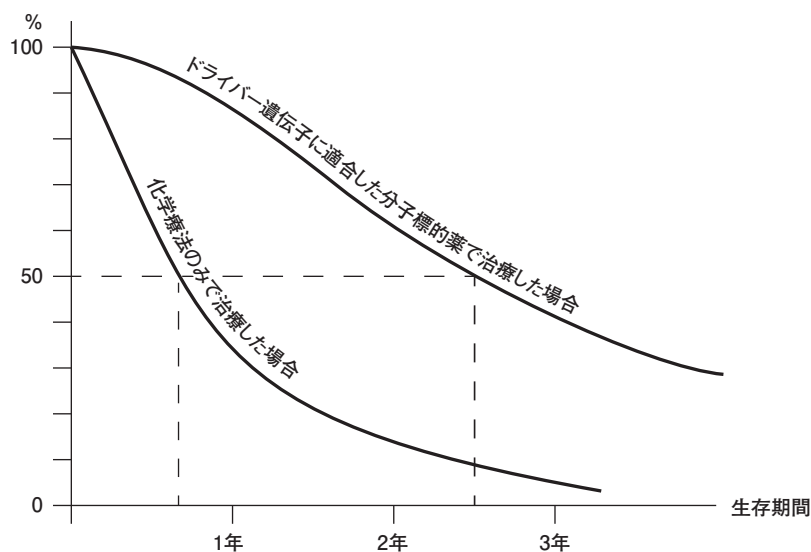


図1 進行肺癌の生存曲線

癌遺伝子型ドライバー遺伝子を見つけ対応する分子標的薬で治療すると、劇的な効果が見られる。分子標的薬による治療では、2.5倍程度の生存期間が見られることが多い。

なって開発し、日本が世界に誇る医療手技として確立した。日本の世界における気管支鏡シェアは100%。まさに日本のお家芸であり、重要な輸出産業でもある。日本では、肺内の接近困難な場所に生じた肺癌でも、患者侵襲少なく癌細胞を採取する。この職人芸的な術技に情熱を燃やす医師は少なくない。蟻の巣穴から鉗子を入れ、巣を壊さず女王蟻をつまんで採取してくるような手技、と言えばイメージが掴めるだろうか。必然的に採取する癌サンプルは少なくなり、細胞がバラバラになった細胞診検体のみ採取できることが多い。しかし、癌の診断、遺伝子検査には十分である。

海外はどうしているのだろうか。海外は、経皮腫瘍生検で癌を診断することが多い。体の外から針を刺し、腫瘍の一部を直接採取する。針は直線的に腫瘍に到達するため、経路にある胸膜、時に他臓器も穿刺しにする。気管支鏡より侵襲が大きいと考えられている。しかし、組織が取れる。

一見同じと思える臨床でも、このような背景の違いがある。海外発のコンパニオン診断薬がしばしば日本の実情に合わないのは、このあたりの事情が大きい。

#### IV. 日本の医療とコンパニオン診断薬

海外と国内、しばしば相対するこの2つのどちらに合わせたら良いのだろうか。

これは、いつの時代にも大きな問題である。ある部分は海外のシステムに合わせて妥協する。しかしある部分は国内の実情、優秀な技術に合わせて自分たちのシステムを使用する。どちらが良いかは、どちらも使用できて初めて比較できる。海外発のコンパニオン診断薬、国内に合わせたコンパニオン診断薬。「医療の行い方」の違いと世界との整合性。こんなところにも世界と日本の文化の衝突がある。