

臨床プロテオゲノミクスによる早期肺がんのプレシジョン診療

Clinical proteogenomics of lung cancer for precision medicine

加藤 治文¹、宋 碩林^{2,3}、西村 俊秀³

Harubumi KATO¹, Shuolin SONG^{2,3}, Toshihide NISHIMURA³

¹ 東京医科大名誉教授・国際医療福祉大学客員教授・新座志木中央総合病院顧問

² 株式会社バイオシステムズ

³ 聖マリアンナ医科大学 分子病態情報研究講座

¹ Professor emeritus of Tokyo Medical University, Visiting Professor of The International University of Health and Welfare, Advisor of Niizashiki Central General Hospital,

² Biosys Technologies, Inc, St. Marianna University School of Medicine

³ St. Marianna University School of Medicine

世界トップのがん死亡原因が肺がんで、がん死亡者の 1/5 が肺がん(WHO 2015)である。肺がん発生の増加と発見の遅延が、高い死亡率の主要な原因である。がんの診療・創薬研究もほとんど進行がんか転移がんに集中しているのが現状で、治癒できるような肺がんの治療戦略を考えることも重要である。このような観点からがんの発生と悪化のメカニズムの解明が必要であり、本稿では早期肺がんを対象にプロテオゲノミクスで分子科学的に考察し、肺がんのプレシジョンメディシンについて考察した。

肺疾患および肺機能不全が、世界で 3 番目に多い死亡原因になっているが[1-3]、この中でも肺がん死亡は年間約 150 万人 (2012 年) である[4]。多因子性疾患である肺がんの大半は、たばこ喫煙によって引き起こされ、たばこ喫煙は、正常な肺組織での遺伝的異常を誘発するが、禁煙集団の中でも肺がんが徐々に増加していることは、副流煙や PM2.5 などの大気汚染の問題なども考慮しつつ、肺がんの組織発生を新たな分子生物学的手法で調べる必要がある。

また治療面では、標準療法は、病期および組織型によって選択されるが、一般的には、早期肺がんは手術、進行期では放射線療法、化学療法、分子標的療法、免疫チェックポイント療法が選ばれる[5]。分子標的治療としての 表皮成長因子受容体 (EGFR) および ALK 遺伝子突然変異に由来する突然変異タンパク質は、重要な治療標的であるが[6,7]、更に治療効果を高めるための詳細な検討が必要である。

早期がんの発見は、疾患の進行を予防し、より良い予後を達成するために非常に価値がある。米国 NCI 主導の Cancer MoonshotSM Initiative においても、がん予防と早期がん検出

の改善が標榜されている[8]。早期がんでは遺伝子変異も少なく、影響されているタンパク質分子ネットワーク異常も少ないが、爆発的なネットワーク異常へと導く重要なネットワークモジュールの発現が存在すると考えられ、早期がんを分子科学的に同定できる分子マーカーの発見、またがん進行を決定する分子ネットワークが同定できれば、がんの進行を正確に止め、完治へと誘導できる。

そこで本講演では、下記の項目で早期肺がんを中心にして呼吸器疾患の病態解明や新治療法の開発をプロテオゲノミクス手法で考察した。

1. クリニカルDNAシーケンシングによるプレシジョン・メディシン
2. 肺がんの遺伝子病理型分類による診療
3. 臨床プロテオゲノミクスからの治療標的探索

参考文献

- [1] Wang C, Xiao F, Qiao R, et al. Respiratory medicine in China: progress, challenges, and opportunities. *Chest.* 2013;143(6):1766–1773.
- [2] Sibille Y, Decramer M, Nicod LP et al. Directing the future of lung health: the European Respiratory Roadmap. *Eur Respir J.* 2011;38(3):502–506.
- [3] Mannino DM, Kiriz VA. Changing the burden of COPD mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):219–233.
- [4] Islami F, Torre LA, Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(4):327–338.
- [5] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389:299-311.
- [6] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-2139.
- [7] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al: Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189-1197.
- [8] <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative>