

番号	2 - 15	申請者	腫瘍内科医長 浦本 秀志
<p>【審査申請課題】</p> <p>非小細胞肺癌における薬物治療耐性後の個別化医療の確立を目指した、遺伝子スクリーニングとモニタリングのための多施設共同前向き観察研究 Ver1.2</p>			
<p>【審査課題の概要】</p> <p>1. 目的 本研究は、薬物治療に耐性となった非小細胞肺癌患者を対象に体細胞遺伝子異常のスクリーニングとモニタリングを行い、薬剤耐性となった腫瘍の臨床病理学的、分子生物学的特徴や薬剤耐性の分子機序を明らかにするとともに、特定された薬剤耐性に関する様々な情報を本研究へ参加する研究機関(アカデミア、企業を問わない)へ提供することによって、耐性克服を目指した治療開発および診断薬開発を推進し、非小細胞肺癌における個別化医療の発展へ貢献していくことを目的とする。</p> <p>なお、本研究は、2013年2月～2019年8月に実施した「RET融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」(以下、「RET肺癌等の前向き観察研究」)、及び2019年6月から開始した「アジア人の非小細胞肺癌における個別化医療の確立を目指した、遺伝子スクリーニングとモニタリングのための多施設共同前向き観察研究」(以下、「アジア人肺癌の前向き観察研究」)で構築された東アジアの肺癌遺伝子スクリーニング基盤(LC-SCRUM-Japan/Asia)も活用して行う。本研究に参加された患者のうち、「RET肺癌等の前向き観察研究」または「アジア人肺癌の前向き観察研究」に登録され、先行する二つの研究のいずれかで試料と情報の二次利用について同意が得られた患者については、その研究データと、本研究で得られた臨床情報・遺伝子検査の結果を統合して解析する。</p> <p>2. 背景 近年、次世代シーケンス法(next generation sequencing;NGS)などの遺伝子解析技術の進歩により、個々のがんゲノムを解析し、その結果に基づいて有効な治療を選択する、がん個別化医療が確立されつつある。肺癌においては、EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子を標的とする治療に加え、2017年からは、ROS1融合遺伝子、BRAF遺伝子変異、NTRK融合遺伝子、MET遺伝子変異を標的とする治療薬が相次いで承認された。さらに、RET、HER2、KRASなど様々な遺伝子異常を標的とする治療開発が盛んに行われており、今後、肺癌における個別化医療の確立が更に加速することが期待される。我々は、2013年に全国の施設の協力を得て、肺癌を対象とした遺伝子スクリーニング基盤としてLC-SCRUM-Japanを組織し、また2019年1月からはその基盤をアジアへ拡大し、これまでに様々な標的遺伝子をスクリーニングしてきた。開始から7年間で9000例を超える肺癌患者を対象に遺伝子スクリーニングが行われ、この大規模なスクリーニング基盤を活用して、稀少頻度であるALK、RET、ROS1、BRAF、MET、HER2などの遺伝子異常を有する肺癌に対する分子標的治療薬や遺伝子診断薬の開発に貢献してきた。</p> <p>また近年のがん治療においては、分子標的治療薬の開発と並行して、がん免疫療法の開発が著しい。PD-1/PD-L1抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害薬による治療は、非小細胞癌を含め[1-3]、あらゆる癌種において有効性が報告されている[4]。一方、これらの薬物治療は一時的に治療効果を示しても、経過中にはほぼ全例で薬剤耐性化が認められる。この薬剤耐性を克服するためには、耐性化の分子機序を明らかにし、その耐性機序に基づいた治療法を開発していく必要がある。しかしながら、同じ薬剤であっても耐性化の原因となる遺伝子異常は極めて多様であり[5]、その遺伝子異常の多くは希少であるため、耐性機序に基づいた個別化医療は未だ十分に確立していない。また、薬剤耐性機序が未だ十分に解明されていないものも多い。</p> <p>薬剤耐性化の分子機序解明のためには、耐性後の腫瘍で起こっている遺伝子異常を検出する必要がある。近年では、腫瘍生検による遺伝子解析のみならず、血漿中に遊離される核酸(circulating free total nucleic acids: cfTNA)を用いた遺伝子解析でも、腫瘍内で起こる遺伝子異常を検出することが可能である[6]。</p> <p>我々は、腫瘍検体またはcfTNAを用いた遺伝子解析を行い、薬剤耐性機序及び薬剤耐性となった肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにし、耐性克服を目指した治療薬開発、診断薬開発を推進することで、肺癌の個別化医療の発展に貢献することを目的に、この多施設共同前向き観察研究を計画した。</p>			
審査結果	承認 (令和2年9月9日)		