

肺がんの新たな治療標的及び術後予後の予測マーカーを発見

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所細胞情報学の高阪 真路 主任研究員、間野 博行 分野長、順天堂大学人体病理病態学講座の林 大久生 准教授、同大呼吸器外科学講座の高持 一矢 准教授らの研究グループは、軽喫煙者・非喫煙者の肺腺がんの悪性化に関わるメカニズムを解明し、発がんの原因となる遺伝子変異を新たに明らかにしました。また、手術後再発のリスクの予測に重要な3種類の遺伝子を同定することに成功しました。

肺腺がんは、日本人の肺がんで多く、非喫煙者や女性でも発症しますが、非喫煙者は喫煙者に比べ一般的に遺伝子変異数が少なく、発症原因や治療標的が明らかでないため、研究開発が強く求められていました。

背景

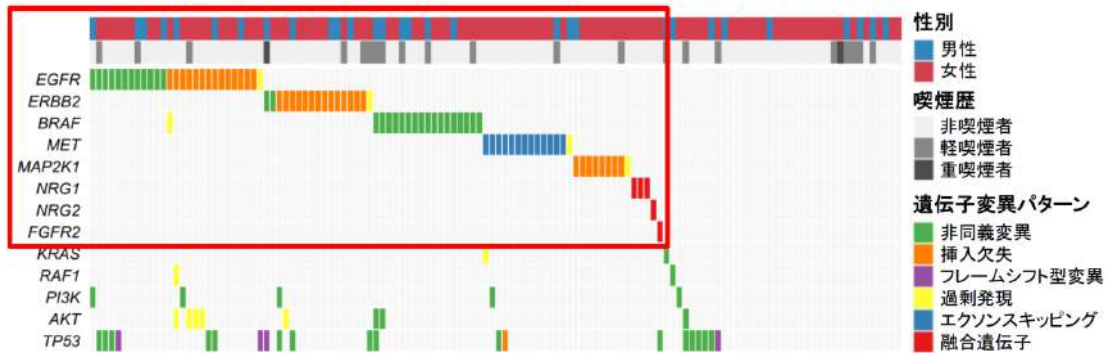
日本における成人の死因の第1位はがんであり、その中で肺がんはがん死亡原因のトップです。現在、日本で年間に約12万5千人が肺がんを発症し、7万人以上が肺がんで死亡しています。肺がんの約2/3の患者が手術不能の進行がんとして発見され、抗がん剤による薬物治療や放射線治療などを受けています。しかし、治療効果は十分でなく、より効果的な新たな治療法の開発が期待されています。

肺がんの組織型の中で最も多いのは肺腺がんであり、非喫煙者の女性も罹るがんです。肺腺がんは以前原因の判らないがんと考えられていましたが、遺伝子解析技術の進歩により、KRAS, EGFR, ALK, RET, ROS1, BRAFなどの遺伝子変異と関連があるがんとして注目され、分子標的治療薬による治療も著しく進歩してきています。

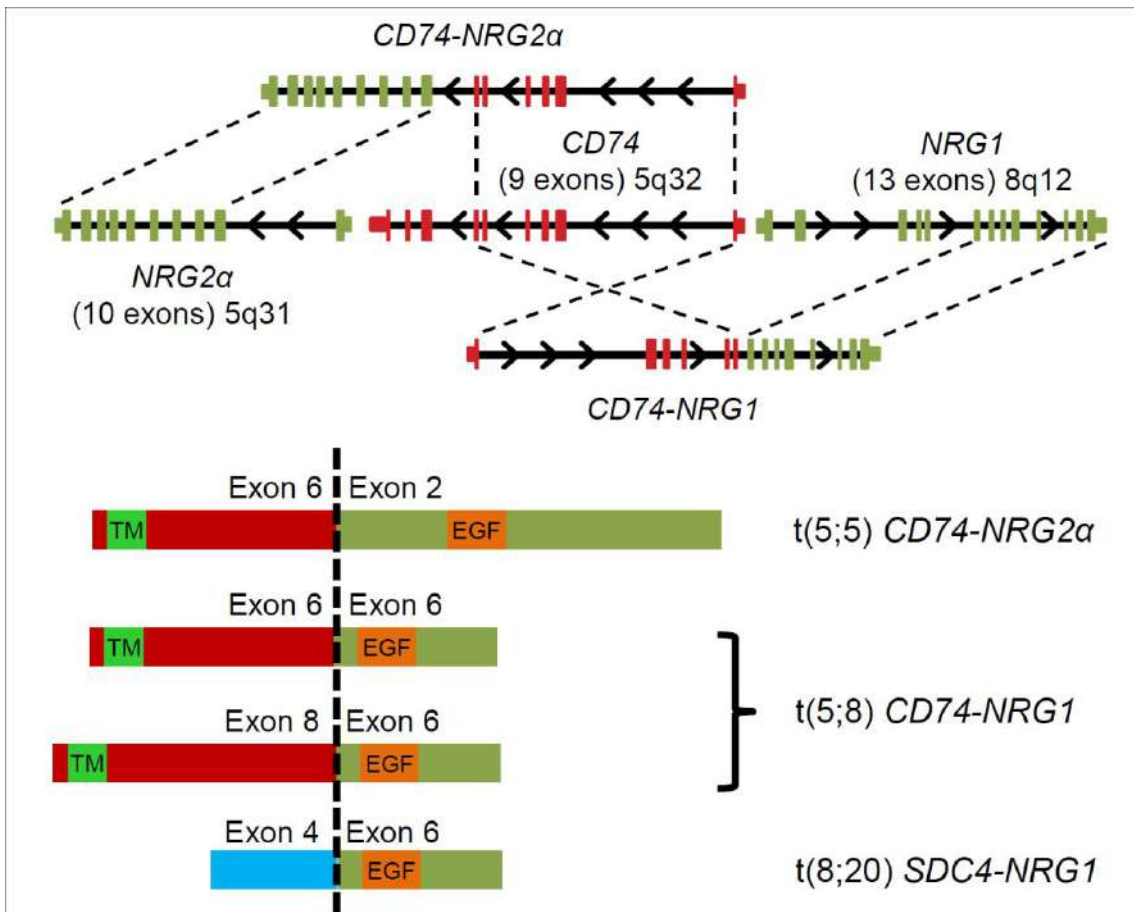
研究成果

本研究では非喫煙者・軽喫煙者の肺腺がん996例を調べ、従来の検査では明らかながん遺伝子（KRAS, EGFR, ALK, RET, ROS1の遺伝子変異）が見つからない125症例（男性30症例、女性95症例）を対象に、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析・全トランスクリプトーム解析を行いました。その結果、解析した症例の約70%に従来の検査では同定できなかった標的となり得るがんの遺伝子変異を同定することができました（図1）。特に全く新たながん遺伝子として、NRG2融合遺伝子を発見しました。これまでに近縁のNRG1遺伝子については、その融合遺伝子が肺腺がんや膵がんなどで報告されており、がん細胞に異常な増殖シグナルを送り続けることにより、発がんに寄与することが知られていましたが、NRG2遺伝子については初めての発見になります（図1）。

約7割に治療標的となり得る遺伝子変異が同定された



(A) 125例の遺伝子解析の結果が示されています（縦1列が各症例に対応します）。さまざまな遺伝子変異が同定されました。



(B) 本研究で同定された NRG 融合遺伝子の転写産物の模式図。CD74 遺伝子及び NRG2 遺伝子はいずれも染色体 5 番長腕 (5q) にコードされており、欠失等により融合遺伝子が形成されていると考えられます。NRG 融合遺伝子は epidermal growth factor (EGF) ドメイン構造を有していることが特徴です。

図1 非喫煙者・軽喫煙者の肺腺がんにて同定された、標的となり得るがんの遺伝子変異

全トランスクリプトーム解析においては術後再発のリスクを予測するマーカーを同定することができ、炎症反応に関連する遺伝子など3種類の遺伝子の発現量から算出したリスクスコアによって術後再発のリスクを層別化することが可能となりました(図2)

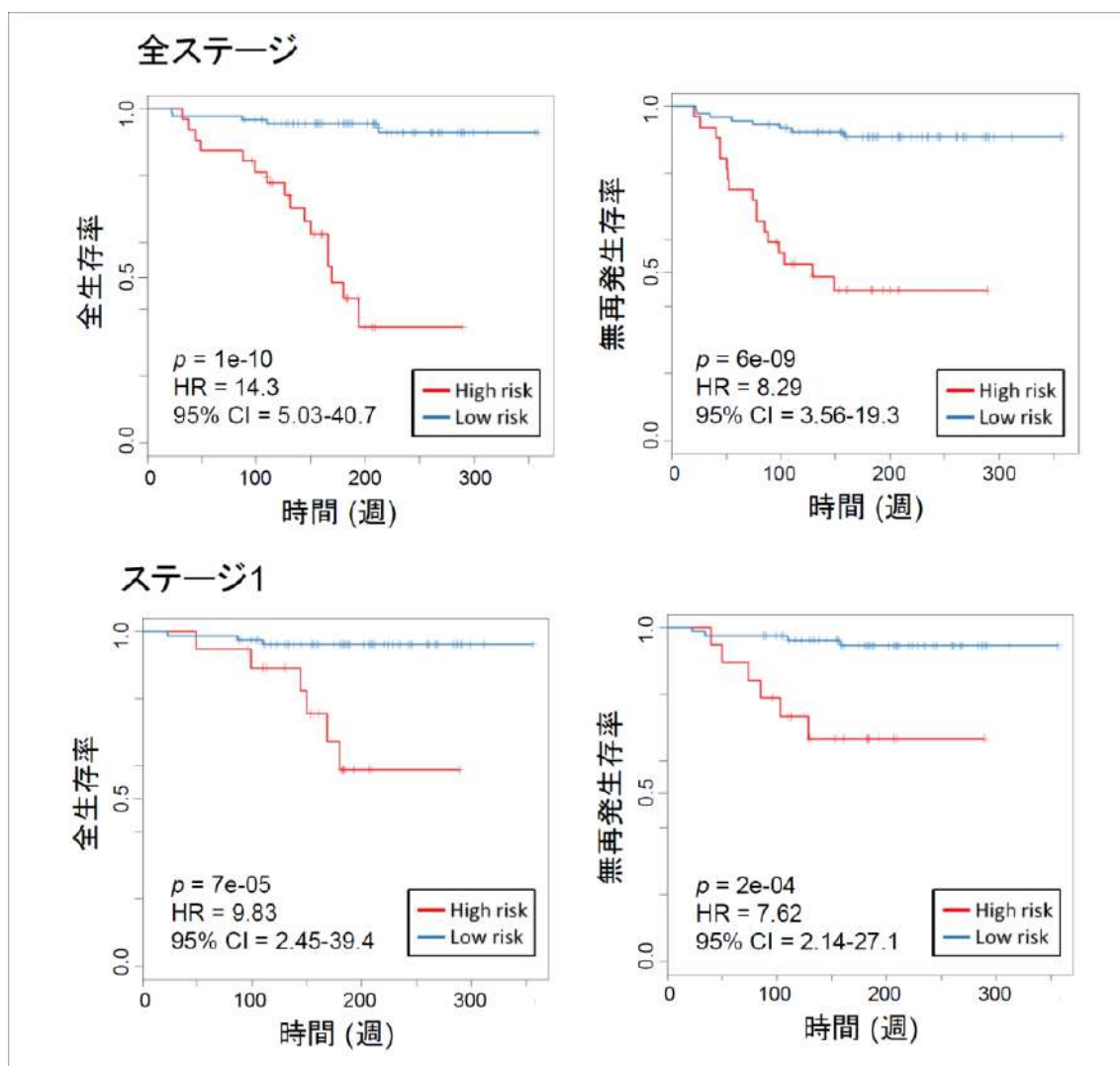


図2 CCL8, MIS18A, C1orf131 発現量に基づくリスクスコアによる予後解析

炎症反応に関連する CCL8, MIS18A, C1orf131 遺伝子の発現量に基づき算出したリスクスコアにより、High risk 群、Low risk 群に層別化すると、両者の無再発生存期間および全生存期間において有意な差を認めました。 HR: hazard ratio (ハザード比)、CI: confidence interval (信頼区間)。

本研究において、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム解析により、従来の検査法で同定できなかった標的となり得る分子を約7割の症例で同定できたことは、肺腺がんにおけるゲノム解析の有用性を示唆する結果でした。

論文情報

タイトル Identification of novel CD74-NRG2 α fusion from comprehensive profiling of lung adenocarcinoma in Japanese never or light smokers

雑誌 Journal of Thoracic Oncology

日文发布全文 https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0226/index.html

文: JST 客观日本编辑部编译