

進行非小細胞肺癌患者を対象とした TS-1/CDDP 併用療法の有効性 に関連する生物学的因子を探索する臨床研究

肺癌は世界中で最も死亡率の高い悪性腫瘍である。本邦においても患者数は毎年増加し、2002年の年間死亡者数は5.6万人(男性4.1万人、女性1.5万人)に及び、その克服は非常に重要な課題である。

本研究は、肺癌の85%を占める非小細胞肺癌に対する個別化医療の開発を最終目標とし、新しい化学療法として期待されるTS-1/CDDP併用療法の奏効性と相関性のある腫瘍組織中の遺伝子発現プロファイルを検索し、遺伝子発現パターン解析により薬剤反応性予測を実現することを目的として発足したプロジェクトである(臨床研究と基礎的共同研究の2つの研究により構成されている)。その臨床研究では、未治療の進行非小細胞肺癌において新規抗癌剤であるTS-1と既にその有用性が確立しているCDDPとの組み合わせによるTS-1/CDDP併用療法の臨床的有用性(効果と安全性)を検討する。さらにその臨床情報ならびに治療開始前に採取された腫瘍生検組織はTS-1/CDDP併用療法の感受性予測因子の同定(基礎的共同研究)に活用される。

まず臨床研究については、本年度末までに計22例が登録し、全例において治療前の凍結組織採取を行った。登録した症例には、TS-1の21日間連日経口投与しCDDPを8日目に点滴静注し、TS-1終了後14日間の休薬をもって1コース(35日間)とする治療を、腫瘍の増大や有害事象などあらかじめ定められた中止基準を見満たさなければ最大で4コース行った。抗腫瘍効果の評価はRECISTに基づいて、安全性の評価はNCI-CTC ver.3.0に基づいて行った。組織採取や保管手技に問題はなく、現時点では重篤な有害事象も出現しておらず安全性にも問題はない。奏効率、無増悪生存期間についても良好な結果が得られている(現在観察期間)。

つぎに遺伝子発現パターンによるTS-1/CDDP併用療法の感受性予測システムの構築を目指し、基礎的共同研究を開始した。具体的にはまず生検組織からマイクロダイセクション法により癌細胞のみを選択的に採取し、得られた微量RNAを増幅し、DNAマイクロアレイにより網羅的遺伝子発現プロファイルを取得した。なお、マイクロダイセクション法は腫瘍組織のHeterogeneityによるバイアスを乗り越える有効な手段であるが、大量の癌細胞を単離することが困難である。そこでわれわれは19年度までに、微量な臨床検体からの効率的なマイクロダイセクション法、およ

びマイクロアレイ解析を前提とした微量検体の増幅方法について基礎的な検討を行い、増幅効率がよく、かつ増幅バイアスの少ない RNA 増幅方法を確率している。

さらにわれわれは奏効例と無効例で遺伝子発現プロファイルを比較することによって両方で発現の異なる遺伝子群を抽出した。現在、得られた遺伝子発現情報を用いて遺伝子発現パターンに基づいた感受性を予測するスコアリングシステムの構築を行っている。その際、遺伝子群に抽出には Support vector machine を、遺伝子発現パターンを反映した感受性予測スコアを算出する方法としては Weighted Vote 法、Leave-one-out cross validation などを用いている。なお、われわれはすでに、本研究で用いる解析手法によって上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブに対する非小細胞肺癌の感受性予測システムを構築し、報告している。このシステムでは 92.7% と高い正確度で感受性を予測でき、無増悪期間、予後との相関も認められている。したがって、本研究においても TS-1/CDDP の感受性を予測しうる臨床的に有用なバイオマーカーを同定できる可能性が高いと考え、個々の臨床データの集積と共に採取したがん組織サンプルについて解析を進めている。平成 21 年度中にバイオマーカー候補遺伝子の確定を行う予定である。