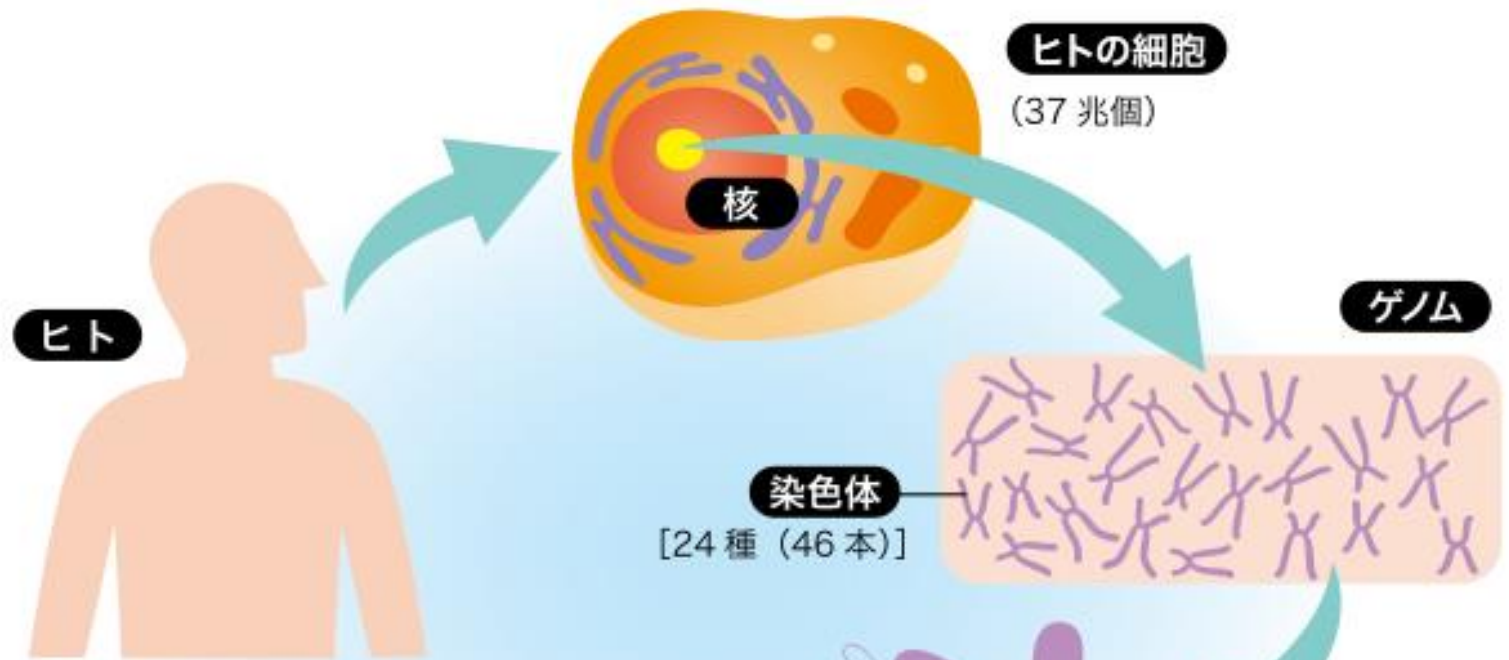


がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野

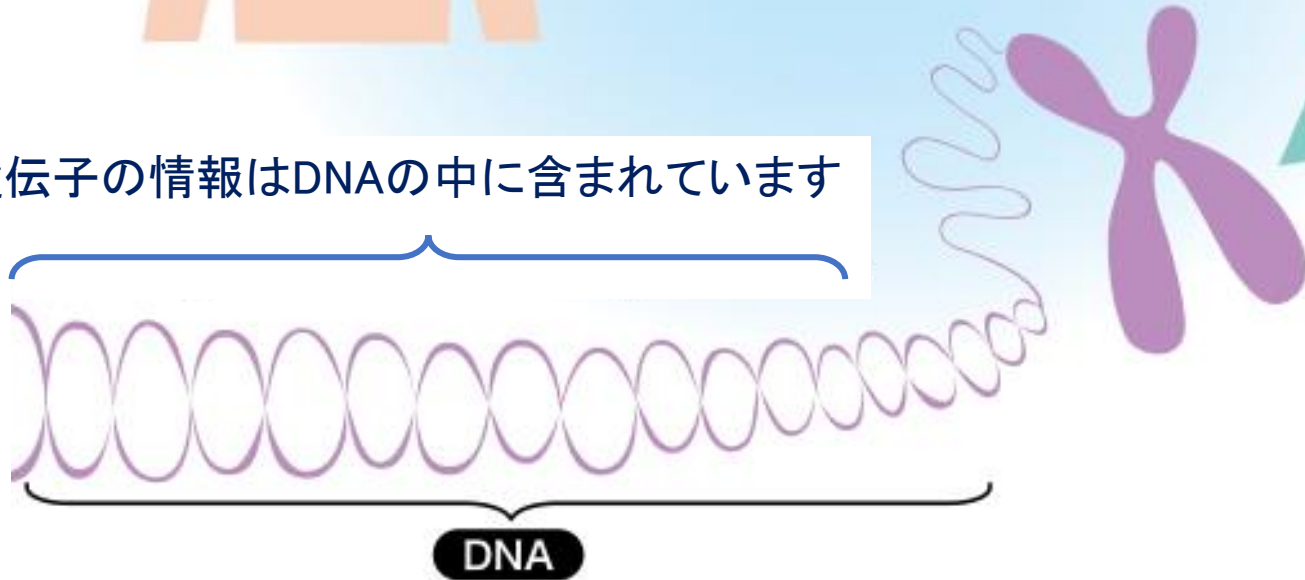
がん細胞の性質は遺伝子の情報によって決まっています。がんの基礎研究が進み、がん細胞が異常に増えていく仕組みをピンポイントで抑制する薬が登場するようになりました。このような薬剤を分子標的治療薬と呼び、患者さんの治療に多くつかわれています。

当分野では、分子標的薬が効く・効かない理由や効いていたものが効かなくなってしまう(耐性と言います)理由を調べ、より良い治療法を提唱するために研究を行っています。また、依然としてよい薬剤がないがんに対しても新しい治療法を提唱することを目指しています。

細胞の性質は遺伝子の情報で決まっています



ヒトの遺伝子の情報はDNAの中に含まれています



遺伝子の異常と分子標的薬

EGFR遺伝子変異肺がんの場合

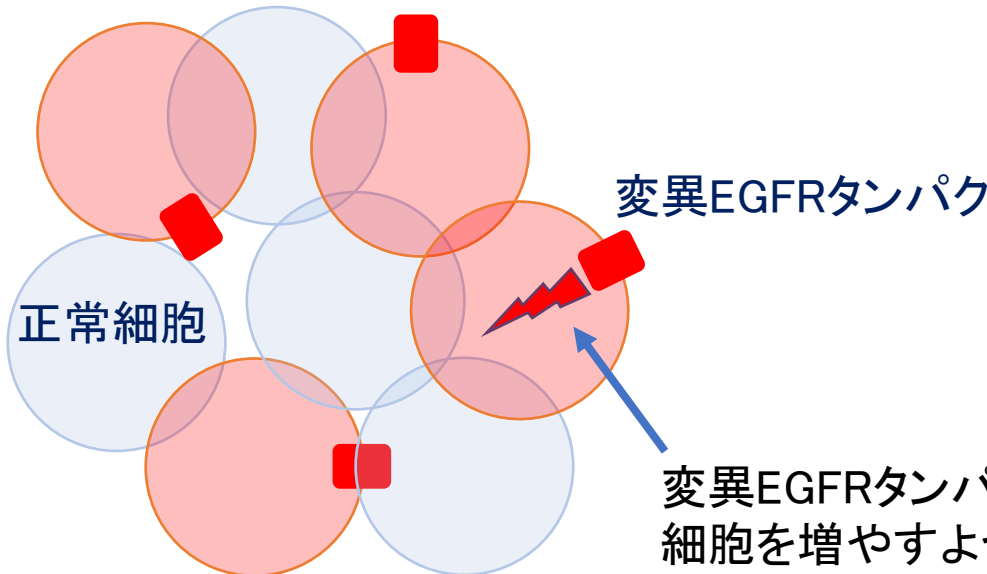
遺伝子(DNA)



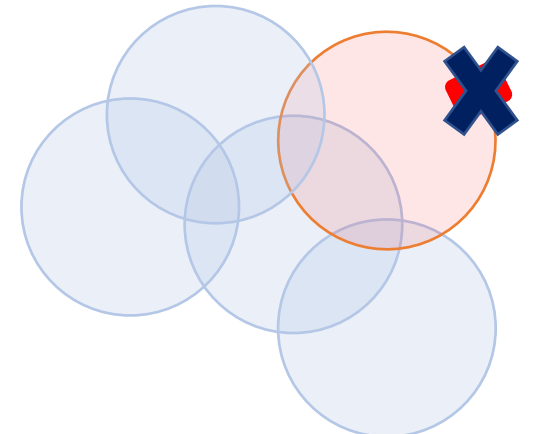
EGFR遺伝子に傷が入る(遺伝子変異)



細胞の表面に異常なタンパク(変異EGFRタンパク)が出現してがん細胞を無限に増やす

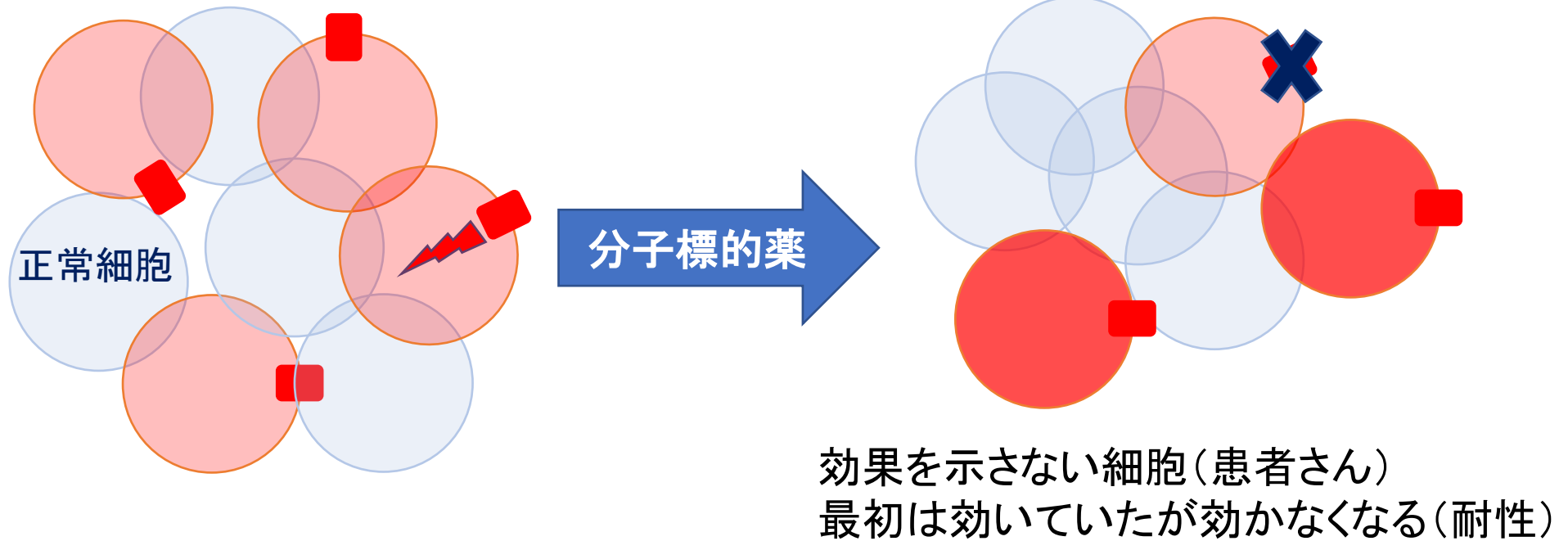


がん細胞が死滅

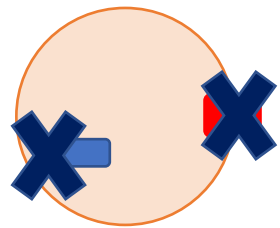


正常細胞は影響を受けない

当分野の取り組み



理由を明らかにすることにより新たな治療法を提唱する



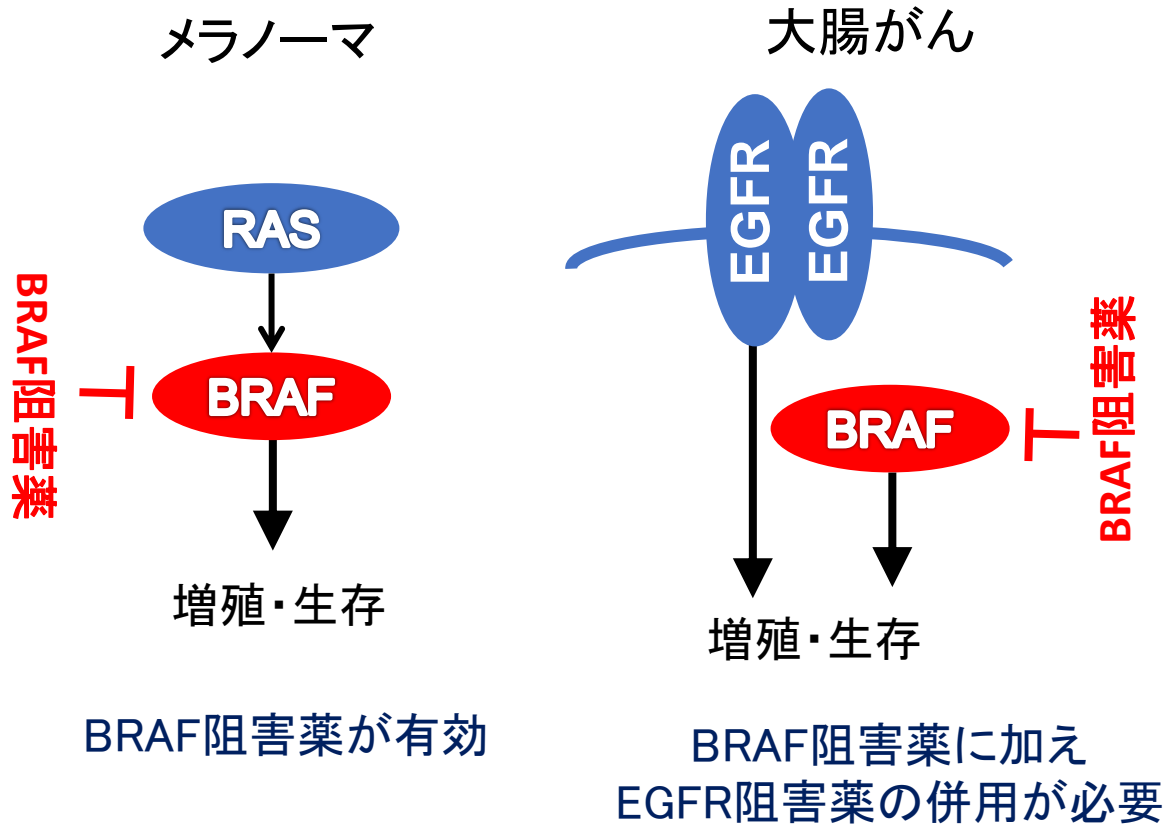
解決策の例:

がん細胞にとって大事な別の個所も一緒にブロックすると
細胞が死滅する

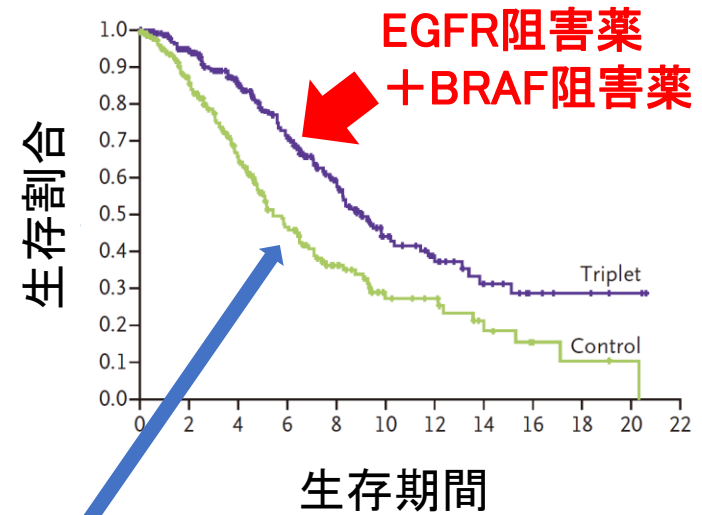
BRAF遺伝子変異がん

メラノーマの50%程度、大腸がんの10%程度に認める遺伝子異常
がんの増殖に深く関与

BRAF阻害薬は、メラノーマでは有効だが大腸がんでは十分な効果を発揮できず



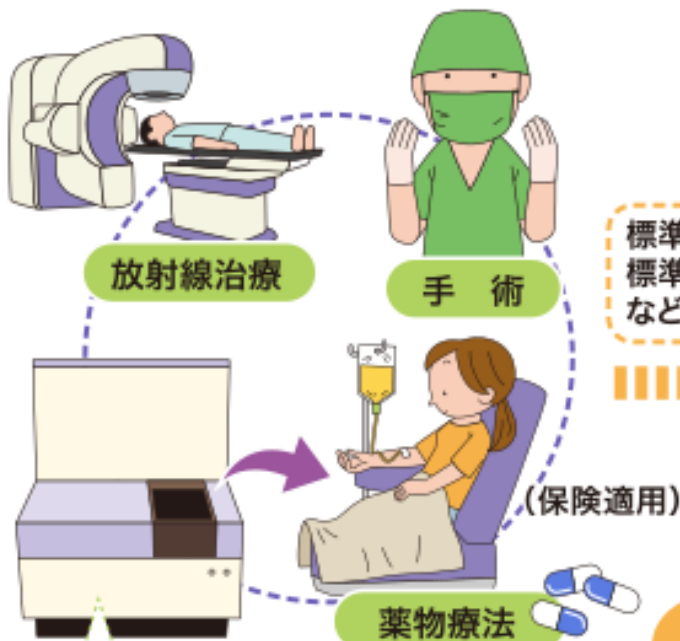
臨床試験で効果が証明された



これまでの標準治療

多数の遺伝子を一括して調べる検査が保険承認されました

標準治療



がん遺伝子検査

大腸がん、乳がんなどの一部のがんでは、医師が必要と判断した場合に、1つまたはいくつかの遺伝子を調べ、診断したり、検査結果を基に薬を選んで治療したりすることがすでに行われています。

がんゲノム医療



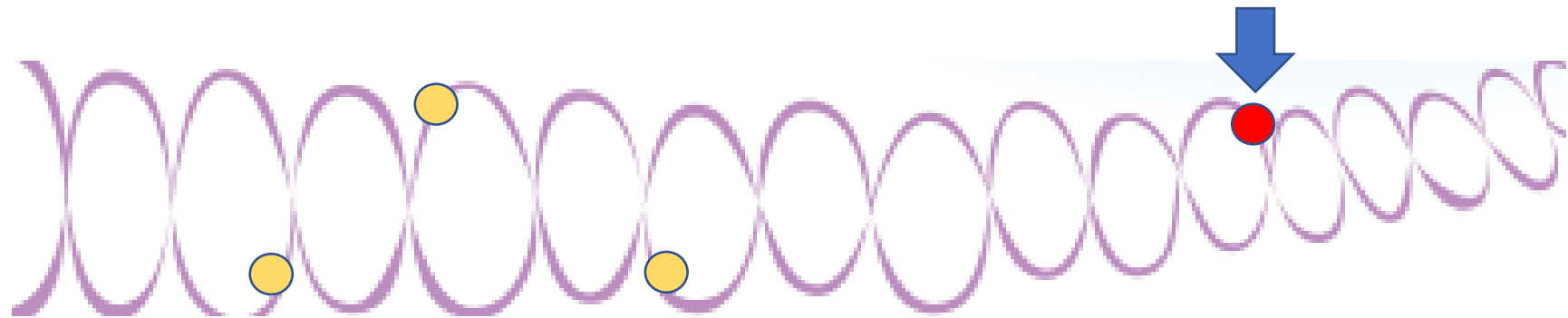
がん遺伝子パネル検査

主にがんの組織を用いて多数の遺伝子を同時に調べ、検査結果を基に治療できることがあります。

遺伝子の様々なところに異常(変異)が見つかる

BRAF遺伝子の例

これまで異常を認めていた場所



● 新たに異常が発見されている部位

遺伝子パネル検査を行うようになってから、BRAF遺伝子内のこれまでとは別の場所にも異常が見つかるようになった



これまでとは違う場所に異常を見つけたらどのように治療をするのが良いのか？

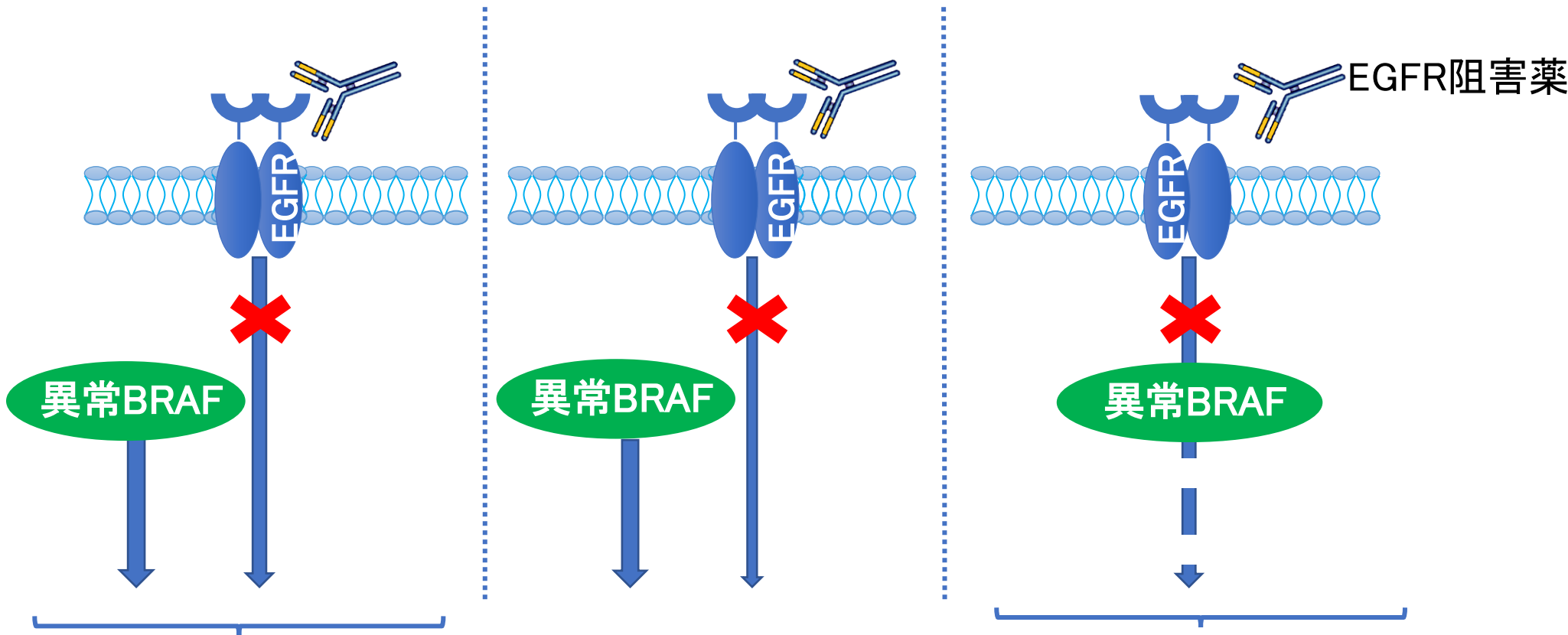
BRAF遺伝子の機能を調べて3種類に分類しました (対応する治療薬は大腸がんの場合)

遺伝子パネル検査で検出される異常

タイプ1の異常
(これまでも認めていた)

タイプ2の異常

タイプ3の異常



EGFR阻害薬とBRAF阻害薬
の併用療法が有効

大腸がんで一般に使用されている
抗EGFR抗体が効果あり！

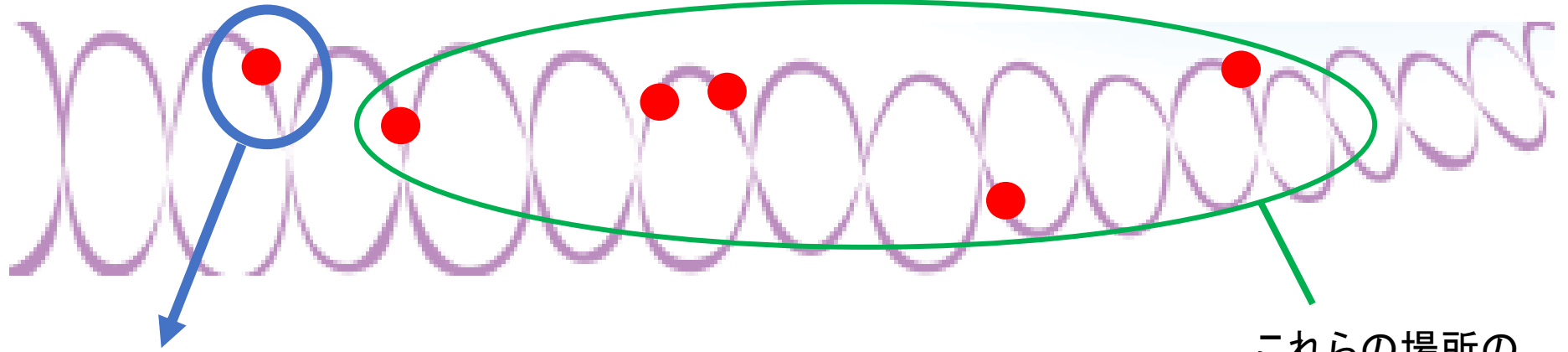
KRAS遺伝子変異

- 全がんの20%程度に認められる、がんの発生・生存に重要な遺伝子変異
- よい分子標的治療薬がない

KRAS遺伝子変異

KRAS遺伝子

遺伝子の様々な場所で異常が起き、それぞれががんの発生に関与することが知られている。



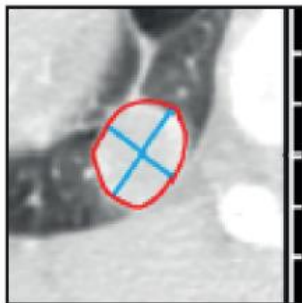
特定の場所にかかる変異について、最近阻害薬が開発された
(KRAS G12C 阻害薬)

これらの場所の異常を抑える薬の開発については基礎研究が進行中

治療前

治療開始6週後

肺がん症例



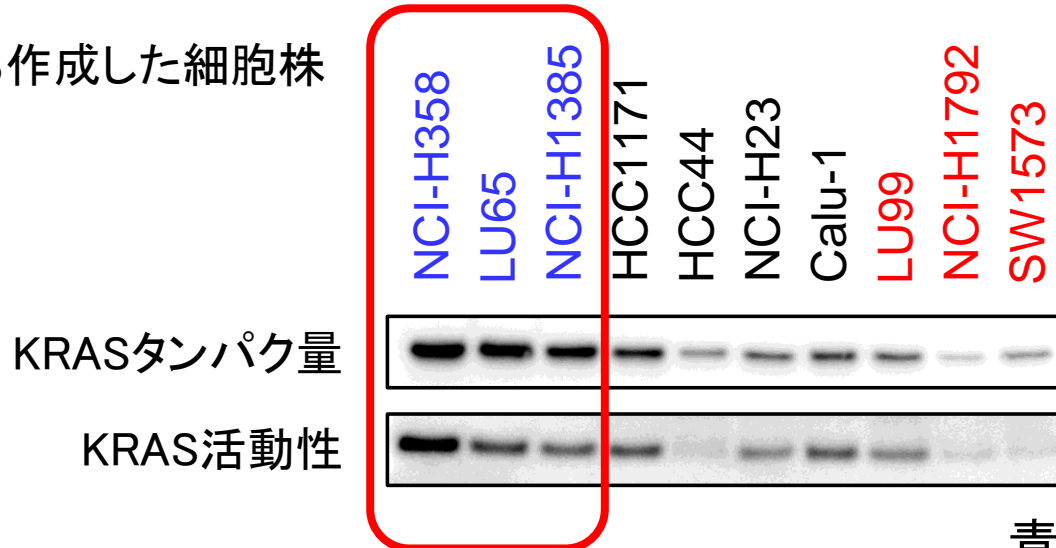
-45.5%



米国のグループが
Nature誌2019年9月号に報告

変異KRASタンパクの量と活動性が 薬剤の効果と関係することを明らかにしました

がんから作成した細胞株



青字: KRAS G12C阻害薬が有効
赤字: KRAS G12C阻害薬が無効

KRASタンパクの量や活動性が高い(濃く映っている)
ほどKRAS G12C阻害薬が有効

がん組織のKRASの発現や活性を調べることで阻害薬の効果を予測できる可能性
→今後患者さんの検体なども用いて検証する予定