

「がん分子標的治療のためのコンパニオン診断の普及」

演者名 谷 洋一

(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

がん個別化治療において、腫瘍細胞が産生するタンパク質や特有の遺伝子変異によって生じた変異タンパク質を標的とした分子標的薬が、保険で利用できるようになって20年以上が経過しました。

個別化医療では、治療を始める前に患者さんの遺伝子やタンパク質のタイプを知る必要があります。がん患者さんごとのタイプを予め調べるため、コンパニオン診断薬という体外診断を使用してコンパニオン診断が実施されます。最適な個別化医療を実施するためには、コンパニオン診断薬が重要な鍵を握ります。1990年代後半、HER2を標的とした抗HER2抗体薬（トラスツズマブ）が登場した際に、その概念はすでに提唱され、HER2タンパクを検出する免疫染色法を標準化し、半定量判定を可能したHER2免疫染色キットが体外診断薬として承認されました。

しかしながら、当時はまだコンパニオン診断薬という名称は存在せず、その後、2013年にPMDAからコンパニオン診断薬を定義したガイドラインが発表されました。2017年以降になると、コンパニオン診断に続いて、複数の遺伝子の変化を一度の検査で調べることができるがん遺伝子パネル検査が登場しました。数十から数百個の遺伝子の異常を一度に調べる検査（がん遺伝子パネル検査）が開発され、2019年6月から、がん遺伝子パネル検査が保険で利用できるようになり、コンパニオン診断後に標準治療が見つからない患者さんまたは標準治療が終了された患者さんに対して、がんゲノム医療が本格的に実践されるようになりました。一方、調べた遺伝子変異に対応した治療薬がまだない場合が多くあること、遺伝子パネル検査が高額なことや、遺伝差別等の倫理的な問題も解決すべき課題となっています。

新たな抗体医薬としては、抗体を運搬役とし、薬物自体がもつ最大の薬効を標的に発揮させることができる高い治療効果が期待される、複数の抗体薬物複合体（Antibody Drug Conjugate: ADC）が開発されています。上述した抗HER2抗体薬に抗がん剤を結合させたトラスツズマブ・デルクステカンはずで乳がんの治療薬として承認されていますが、コンパニオン診断として、従来のHER2免疫染色検査でのHER2タンパク質過剰発現や、HER2 ISH検査によってHER2遺伝子増幅ありと診断された患者さんではなく、ベンタナ ultraView パスウエーHER2 (4B5) で免疫染色をした後、HER2タンパク質低発現で遺伝子増幅のない患者さんを選択して治療するようになっていきます。また、乳がん以外のHER2タンパク質低発現の固形がんを対象に臨床試験が実施されています。固形がんのなかでは、乳がん、肺がん、大腸がんと比較して、

胃癌は分子標的薬が少なかったのですが、新たにCLDN18.2を標的分子にした抗CLDN18.2抗体薬（ゾルベツキシマブ）が3月26日、CLDN18.2陽性の治療切除不能な進行・再発の胃がんを対象に日本で承認を取得しました。この薬はHER2陰性の患者さんが対象で、化学療法と併用します。CLDN18.2は細胞同士の接着部位であるタイトジャンクションに局在して、正常上皮細胞にも多数存在しますが、細胞間のタイトな接着部位には抗体が入り込める余地はありません。しかし、がん化すると細胞極性が乱れ、がん細胞同士の接着性が緩み、CLDN18.2は標的分子として露出することになり、ゾルベツキシマブが結合する事によって、抗体依存性細胞毒性(ADCC)や補体依存性細胞毒性(CDC)が活性化されて、がん細胞を死滅させます。CLDN18.2は、正常細胞では胃細胞に局所的に発現している一方、胃がんをはじめ、膵臓がん、胆管がん、卵巣がん、肺がんなどで高発現しており、新規のバイオマーカーあるいは治療標的として有望視されています。コンパニオン診断としては、ベンタナ OptiView CLDN18 (43-14A) で免疫染色をして、75%以上の腫瘍胞において、細胞膜がCLDN18の免疫組織化学染色で中程度～強度の染色を示す場合CLDN18.2陽性と判定します。

このように遺伝子変異と関係なく、がん細胞膜の表面上に発現するHER2 LowやCLDN18.2のような抗体医薬の結合が可能なバイオマーカーが研究されており、標的として有用性が高く、がん組織中の標的分子の発現を検出するには、簡便で特異性の高い免疫染色法を利用したコンパニオン診断が必要となります。新たなバイオマーカーが次々と発見されるとともに新薬が開発され、診断検査の精度管理、コスト、増加する診断業務のタスクシェアといった取り組むべき課題も多く存在するなかで、がん個別化標準治療を支えるコンパニオン診断薬の精度管理と検査業務の自動化ならびにデジタル化、そしてAIによるコンパニオン診断業務支援は、今後、個別化医療推進においてさらに重要となっていくと思われます。

<連絡先> ロシュ・ダイアグノスティックス㈱

TEL : 03-6634-1111