

大阪国際がんセンターを中心とする研究グループとの共同研究成果論文発表
のお知らせ
～EGFR 変異肺がん由来の血中腫瘍 DNA の断片化はオシメルチニブの有効
性予測と密接に関連する可能性～

2022年9月1日

株式会社DNAチップ研究所

株式会社DNAチップ研究所（代表取締役社長：的場 亮）は、大阪国際がんセンター（研究代表者：今村 文生 先生）を中心とする研究グループによる「オシメルチニブを投与した EGFR 変異非小細胞肺がん患者の血中腫瘍 DNA 検体を用いた多施設前向き観察研究—ctDNA による腫瘍動態の解析—」に実験解析実施機関として参画していました。解析の結果、血中腫瘍 DNA の断片化状態が無増悪生存期間（PFS）と密接に関係し、オシメルチニブの有効性を予測する可能性が示されました。その研究成果が「Scientific reports」に掲載されましたのでお知らせいたします。

題名：Fragment size and dynamics of EGFR-mutated tumor-derived DNA provide prognostic information regarding EGFR-TKI efficacy in patients with EGFR-mutated NSCLC （筆頭著者：大阪国際がんセンター 國政 啓 先生・西野 和美 先生）

掲載 URL： <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17848-y>

【研究の背景・経緯】

肺がんにはがん化の原因となる遺伝子異常（変異）が複数存在することが明らかとなり、それぞれの遺伝子変異に対応した薬剤（分子標的治療薬^{*1}）が続々と開発・上市されています。治療前に遺伝子変異を調べるのが重要で近年では次世代シーケンサー^{*2}の導入が急速に進んでおり、とくに対象となる変異を一括で検出する遺伝子パネル検査^{*3}への期待が高まっています。また肺がんでは、気管支鏡下生検^{*4}で得られる比較的小さな検体を調べなくてはならず検査に十分な量を確保するのが難しい場合があります。このような場合に血液中に放出された肺がん由来の DNA（血中腫瘍 DNA、ctDNA^{*5}）を用いた検査が非常に有用です。この ctDNA は肺がん組織に比べて濃度が低く、さらには断片化されているため薬剤の対象となる遺伝子変異を調べるのが技術的に困難です。

そこでDNAチップ研究所では、ctDNA を対象とした複数の遺伝子変異を一括で検出することができる遺伝子パネル検査の開発を進めてまいりました。それが「EGFR リキッド」と、「NOIR-SS」です。これらの技術は、大阪国際がんセンター、および奈良先端科学技術

大学院大学（発明者：加藤菊也博士）との共同開発がベースとなっています。「EGFR リキッド」は、「EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア」として、組織、血漿の両方で 2021 年 8 月 2 日に保険収載されました。

『2021 年 8 月 2 日プレスリリース』

<https://www.dna-chip.co.jp/company/pdf/press156.pdf>

一方の「NOIR-SS」は、「EGFR リキッド」が 3 種類の薬剤に応答する 2 か所の遺伝子変異を検出するのに対し、カスタマイズ可能であり、肺がんに限らずほかのがん種にも応用することが出来ます。ctDNA のような微量の検体からごくわずかな対象変異を検出する際に問題となる偽陽性や偽陰性などの問題をクリアするために次世代シーケンスの中の技術である分子バーコード技術を採用し、さらにそのエラーを除去することで高精度に変異検出をすることが出来る技術です。本研究では NOIR-SS を用いました。

【研究の成果】

本研究では、大阪国際がんセンターのほか、大阪大学医学部附属病院、大阪警察病院、大阪刀根山医療センター、大阪はびきの医療センターを受診した EGFR 変異を持つ非小細胞肺がん*6（NSCLC）患者を対象に二次治療後にオシメルチニブ*7 を投与した患者検体を NOIR-SS により解析を行いました。

オシメルチニブ投与前、投与 1 週間後、1 か月後、オシメルチニブへの耐性が認められた時の血液から採取した ctDNA 中の、遺伝子変異 EGFR L858R、Ex.19 del、T790M を解析した結果、血中腫瘍 DNA(ctDNA)の断片長のパターンが症例ごとに異なることを発見し、また大多数の ctDNA が短い断片長で占められている症例ほど、より長い断片長で構成されている症例と比べて PFS*8 が有意に短いことが示されました。さらに、耐性が認められた時の変異にバリエーションがあることがわかりました。3 種類の変異が消失し EGFR 以外の変異が出現したパターン、EGFR 変異にさらに新しい変異が出現したパターン、EGFR 変異のみを含むパターンです。これらのうち EGFR 変異にさらに新しい変異が出現したパターンで PFS*8 が有意に短いことが示されました。

【今後の展開】

今回、ctDNA に対する変異解析に NOIR-SS が有用であることが示されました。NOIR-SS はカスタマイズ可能であることから、本研究のような臨床研究のサービスメニューの一つとして展開を継続していきます。

NOIR-SS 解析サービス URL : <https://www.dna-chip.co.jp/gene/noirss/>

また肺がんの検査としては、大阪国際がんセンター、および奈良先端科学技術大学院大学と共同開発した遺伝子パネル解析技術（肺がんコンパクトパネル®⁹）に注力します。非小細胞肺癌のコンパニオン診断用プログラム医療機器として、日本国内で製造販売承認申請を行っており、将来的な保険収載を目指します。また、他がん種でも分子標的薬による精密医療が急速に進んでおり、コンパクトパネル®のコンセプトを他がん種へ応用していく

検討しております。その中で、ごく微量の腫瘍由来 DNA を高感度に検出可能な本 NOIR-SS 技術の活用も、あわせて検討しております。

【用語解説】

*1 分子標的治療薬

ある特定の生体分子を標的として、その機能を制御することにより病気を治療する薬剤。肺がんでは、特定の遺伝子異常の結果生じる異常タンパク質を標的とした分子標的治療薬が治療に用いられる。

*2 次世代シーケンサー

塩基配列を早く、大量に調べるために開発された方法です。数千から数億の DNA 断片の塩基配列を同時並行的に決定することができる技術であり、従来の技術よりも高精度かつ大量、高速に低コストで DNA の配列決定が可能である。

*3 遺伝子パネル検査

多数の遺伝子の異常を次世代シーケンサーで同時検出する検査。次世代シーケンス技術を用いることでがんに関連する遺伝子変異を一度に調べることが出来ます。

*4 気管支鏡下生検

喉から肺の気管の中へ管を通し肺の内部から腫瘍組織を採取する検査です。

*5 血中腫瘍 DNA、ctDNA

血液中に存在する、がん組織から放出されたごく微量の DNA。

*6 EGFR 変異を持つ非小細胞肺がん

非小細胞肺癌は日本人で最も多い肺がんであり、全肺がんの約90%以上を占める。非小細胞肺がんのうち、約50%にEGFR遺伝子に変異があると言われている。

*7 オシメルチニブ

肺がん治療に用いられる分子標的薬の一種。EGFR 遺伝子の T790M という変異が出現した際に用いられる。

*8 PFS

無増悪生存期間。治療中ながんが進行しない（安定している）期間のこと。

*9 肺がんコンパクトパネル®

肺がんの薬剤投与の判断に重要な遺伝子異常の測定に特化した肺がん専用の遺伝子パネル検査。測定遺伝子を絞り込み、対象遺伝子を深く読み取ることで（1箇所につき数千リード程度）、従来の遺伝子パネル検査と比較して高感度（最小検出感度：1%）を達成している。*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*MET*、*BRAF*、*RET*、*KRAS*、*HER2*などの遺伝子異常の測定が可能である。

【本件に関するお問い合わせ先】

株式会社DNAチップ研究所

住所 : 東京都港区海岸 1-15-1 スズエベイディアム 5階

電話番号 : 03-5777-1700

FAX 番号 : 03-5777-1702

Email : info@dna-chip.co.jp

URL : <https://www.dna-chip.co.jp/>

以上