

膵・消化管神経内分泌腫瘍の内科治療 —ゲノム解析 / バイオマーカー研究を踏まえて—

脇岡 範

国立がん研究センター 中央病院 肝胆膵内科

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm : NEN) に対する全ゲノム解析にて、新しい遺伝子異常が発見されたが、現時点では druggable な治療薬はなく、これらの遺伝子異常が大きく臨床に寄与していないのが現状である。しかし、アルキル化剤であるテモゾロミドの効果予測因子としてのMGMTの有用性が、本年のASCOで発表された。また、新たなマルチアナライトバイオマーカーであるNETestの前向き検討も進んでおり、これらのバイオマーカーを含めた遺伝子検査が少しずつ実装化に近づいてきている。

薬物治療に関しては、大きくソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞傷害性抗がん剤、放射性核種標識ペプチド療法 (PRRT) にカテゴリー化される。NENに対する治療薬の選択としては悪性度、腫瘍量から、長期生存が期待できる場合には、なるべく治療強度の弱いものから単剤で開始し、その後、PRRTを含め逐次sequenceしていくことが標準的である。一方、NET G3やNECに対してはより強力な治療レジメンが一次治療となることが一般的である。近年のトピックスであるPRRTは、非常に大きなブレイクスルーとなっている。

チニブの第Ⅲ相試験でpositiveな結果を示したことや、放射性核種標識ペプチド療法 (PRRT) が2021年に国内保険承認され、全国でPRRTが開始されはじめたことなどがtopicsである。

また、近年の次世代シーケンシング (next generation sequencing : NGS) の普及、改良に伴い、腫瘍からの少量の検体から抽出される数十～数百ngのDNAから

はじめに

膵・消化管神経内分泌腫瘍 (gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm : GEP-NEN) に対する薬物治療は、2010年以降、さまざまな治療に関するランダム化比較試験の結果が報告され、多くの治療の選択肢が生まれつつある。近年では分子標的治療薬であるスルファ

表1 膵NETにおける全エクソン、全ゲノム解析の結果から得られた遺伝子異常

Gene		全エクソン解析 Jiao Y, et al. 2011 ²⁾ (n=68)	全ゲノム解析 Scarpa A, et al. 2017 ³⁾ (n=98)
MEN1		44%	41%
ARID1A		NA	2%
SETD2		NA	5%
テロメア系	ATRX	18%	10%
	DAXX	25%	22%
	PTEN	7%	7%
mTOR シグナル経路群	TSC1/TSC2	9%	4%
	PIK3CA	1%	NA
	DEPDC5	NA	2%
	MUTYH	NA	6%
DNA 損傷修復経路	BRCA2	NA	1%
	TP53	3%	3%

一度に多くのがん関連遺伝子における遺伝子変化を網羅的に解析が可能となり、がん蓄積する多数の遺伝子異常を明らかにすることができるようになり、日本においても2019年6月にがんゲノムプロファイリング (comprehensive genome profile : CGP) 検査が保険収載され、がんゲノム医療の幕開けとなった。保険収載から3年が経過し、がんゲノム医療は膵神経内分泌腫瘍の臨床においても広く普及している。また、アルキル化剤であるテモゾロミドの効果予測因子としてのMGMTの有用性が、2022年6月のASCOで報告された。その他、リキッドバイオプシーの研究も進歩しており、まだ研究段階ではあるが、マルチアナライトバイオマーカーとしてNETestの前向き試験の結果も報告されるようになってきた。

そこで本稿では、GEP-NENに対する全ゲノム解析による遺伝子異常の結果や近年のバイオマーカー研究の結果に触れ、これらがGEP-NENの薬物治療にどのように反映されるかについて概説したい。

NETにおける網羅的ゲノム解析からみえてきた遺伝子異常

NETにおいても全エクソーム解析や発現プロファイリング、全ゲノム解析による遺伝子変化の解析が行われている。

2011年には、散発性panNETの全エクソン解析の結果から、panNETに関しては、MEN1, mTOR pathway, DAXX/ATRXなどの遺伝子変異の関与が指摘された。約40%のpanNET患者がMEN1の体細胞変異を有し、また約43%のpanNET患者が、クロマチン修復因子DAXXおよびアポトーシス制御因子ATRXの突然変異を有することがわかった^{1,3)}。DAXX/ATRXはがん抑制遺伝子であり、孤発性panNETにDAXXあるいはATRXの異常が体細胞変異として認められる。この2つの遺伝子異常は相互排他的であり、どちらか一方しか認められない。DAXX/ATRXはMeninと同じくクロマチンリモデリングを制御し、DAXX/ATRX複合体の機能喪失はテロメアの延長につながる。さらに、約15%のpanNET患者において、mTOR (mammalian target of rapamycin) 経路の活性化がみられることが明らかとなった²⁾ (表1)。

2017年には、PanNEN 102例 (G1/2/3 : 36例/57例/5例) の全ゲノム解析が国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC) より報告がなされた³⁾。この結果、panNETは既知のドライバー遺伝子 (MEN1) に加えて、DNA障害修復遺伝子であるMUTYH, CHEK2, BRCA2の生殖細胞変異が新たに同定された。この結果、想定されていたよりも家族性腫瘍症候群の原因遺伝子が多いことが判明した。また、遺伝子異常は、MEN1を中心として、mTORシグナル経路群 (PTEN, DEPDC5, TSC1/2な