

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における BIM 遺伝子多型の検索の臨床的意義

磯部 和順

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子変異は非小細胞肺癌における重要な治療ターゲットである。EGFR 遺伝子変異の頻度は欧米で 10% に対し、東アジアで 30% と報告されている。近年、B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)/lymphoma 2-like 11 (BCL2L11: BIM) 遺伝子イントロン 2 内欠失多型が存在し、そのイントロン内部分欠失を有する慢性骨髄性白血病症例 (chronic myelogenous leukemia: CML) がイマチニブに治療抵抗性であることが明らかになった。この遺伝子多型はヨーロッパ人やアフリカ人には認められず、東アジア人にのみに 12.3% の頻度で認められた。BIM は B cell lymphoma 2 (BCL2) ファミリーに属するアポトーシス促進因子であり、EGFR 遺伝子変異が原因となる EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitors: TKI) によるアポトーシス誘導には、BIM の発現上昇が必要である。この多型によって、BIM のスプライシングがエクソン 4 からエクソン 3 に切り替わり、その結果としてアポトーシス促進的に作用する BCL2-homology domain 3 (BH3) を欠失する BIM アイソフォームの発現が引き起こされる。この多型は、CML および EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の細胞株に EGFR-TKI に対する自然耐性を誘導した。

本研究に先立ち、われわれは血液検体や切除組織で簡便に BIM 遺伝子多型を検出する 2 通りの polymerase chain reaction (PCR) 法を開発した。A 法: イントロン 2 の欠失部位 (chr 2: 111,599,666 to 111,602,568, 2903 bp) を含むプライマーを設定し増幅する。B 法: wild allele (174 bp) および deletion allele (177 bp) それぞれを増幅する。B 法は A 法に比べて検査時間が短く B 法でのスクリーニングが最適であると考えられた。この 2 通りの PCR 法では末梢血液検体およびホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) 組織での検体間での不一致例は認められなかった。われわれが確立した PCR 法で、健康な日本人ボランティア 30 例における BIM 遺伝子

多型を検索した。興味深いことに健康な日本人ボランティアにも BIM 遺伝子多型は 6/30 例 (20%) で認められた。

さらに、2008 年 1 月~2013 年 11 月まで東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科で EGFR-TKI にて加療を行った EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 70 例を対象とした。24 例は FFPE スライド (肺組織は 20 例、脳組織が 4 例)、58 例は血液検体 (血清遊離 DNA が 34 例、白血球由来 DNA が 35 例) で前述の PCR 法を用いて検索した。さらに、BIM 遺伝子多型陽性肺癌の臨床的特徴、EGFR-TKI の効果および副作用、予後について retrospective に検討した。

結果、BIM 遺伝子多型は 13/70 例 (18.6%) に認められ、うち 1 例はホモ欠損で 12 例はヘテロ欠損であった (Table 1)。両群の患者背景の比較を表に示す (Table 2)。年齢、性別、performance status (PS)、組織型、臨床病期、喫煙歴、EGFR mutation の種類、EGFR-TKI において両群に有意差は認められなかった。EGFR-TKI の臨床効果では、奏効率は BIM 遺伝子多型陽性群 61.5% に対し陰性群 64.9%、病勢制御率は BIM 遺伝子多型陽性群 100% に対し陰性群は 91.2% であった。以上より奏効率、病勢制御率は両群において有意差は認められなかった。EGFR-TKI の副作用においても全てのグレードおよびグレード 3 以上の頻度は両群において有意差は認めなかった。しかし、EGFR-TKI の無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) の比較では BIM 遺伝子多型陰性群は中央値 533 日に対し陽性群は中央値 227 日と、BIM 遺伝子多型陽性群が有意に短い傾向にあった ($p < 0.001$) (Fig. 1)。全生存期間では BIM 遺伝子多型陰性群は中央値 1363 日に対し陽性群は中央値 1176 日で有意差は認めなかった ($p = 0.27$)。Cox 比例ハザードモデルを用いて PFS の予後不良因子を解析したところ、単変量解析では性別、骨転移、喫煙歴、BIM 遺伝子多型が検出された。多変量解析では BIM 遺伝子多型に有意な関連性を認めた [hazard ratio (HR): 3.99, 95 confidence interval (CI): 1.864-8.547] (Table 3)。

Table 1 Presence of *BIM* deletion in patients with *EGFR* mutation-positive NSCLC (n = 70)

Patients with <i>BIM</i> deletion		Patients without <i>BIM</i> deletion	Frequency of <i>BIM</i> deletion
Heterozygous deletion	Homozygous deletion		
12	1	57	18.6%

NSCLC: non-small-cell lung cancer

Table 2 Patient characteristics (n = 70)

	Patients with <i>BIM</i> deletion (n = 13)	Patients without <i>BIM</i> deletion (n = 57)	P-value
Age	63.8 ± 6.7	65.4 ± 14.1	0.64
Sex (Male/Female)	4/9	15/42	0.74
PS (0/1/2)	7/3/3	31/21/5	0.29
Pathological type (Ad/Sq)	13/0	50/7	0.18
Clinical stage (IV/Rec)	7/6	27/30	0.67
Smoking history			
Current/former/never	1/3/9	2/14/41	0.79
Pack-years	11.1 ± 17.5	10.5 ± 24.5	0.90
<i>EGFR</i> mutation			
19Del/L858R/Other	6/7/0	27/28/2	0.78
First <i>EGFR</i> -TKI			
Gefitinib/Erlotinib	13/0	52/5	0.26
Cytotoxic chemotherapy			
0/1/2/3/≥4 regimen(s)	4/1/2/3/3	14/16/6/8/13	0.60
Mean ± SD	2 ± 1.63	2.1 ± 1.97	0.17
Chemotherapy after TKI (+/-)			
Platinum doublet	2/11	10/47	0.82
Single agent	7/6	21/36	0.25
TKI rechallenge	2/11	15/42	0.40
Site of metastasis (+/-)		22/35	0.62
Brain	6/7		
Bone	7/6	17/40	0.09
Liver	2/11	2/55	0.09
Pulmonary	6/7	17/40	0.26
Lymph nodes	4/9	10/47	0.28
Number of metastases (+/-)			
Organs ≥ 2	7/6	30/27	0.93
Organs ≥ 3	2/11	7/50	0.76

PS: performance status, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, Rec: recurrence after surgical resection, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, 19Del: exon 19 deletion, L858R: exon 21 L858R, *EGFR*-TKI: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, SD: standard deviation

本検討では *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌で 18.6% に認められ、報告された頻度より高い傾向があった。今回の検討では *BIM* 遺伝子多型陽性例と陰性例では患者背景、*EGFR*-TKI の効果、副作用において両群に有意差は認められず、*BIM* 遺伝子多型陽性例と陰性例を臨床的に区別するのは困難であると考えられた。今回、*BIM* 遺伝子多型陽性例は内因性耐性機序でありながら *EGFR*-TKI にいったん奏効

したのち、PFS を短縮させるという獲得耐性のパターンを示した。この理由として、*EGFR*-TKI 治療におけるアポトーシス誘導に *BIM* 以外の調節因子が関与している可能性、*BIM* 遺伝子多型は活性のあるアイソフォームを減少させるという相対的な耐性を示す可能性が示唆された。近年、BH3 類似物質や histone deacetylase (HDAC) 阻害薬でこの *BIM* 遺伝子多型に伴う *EGFR*-TKI の耐性は克服できる

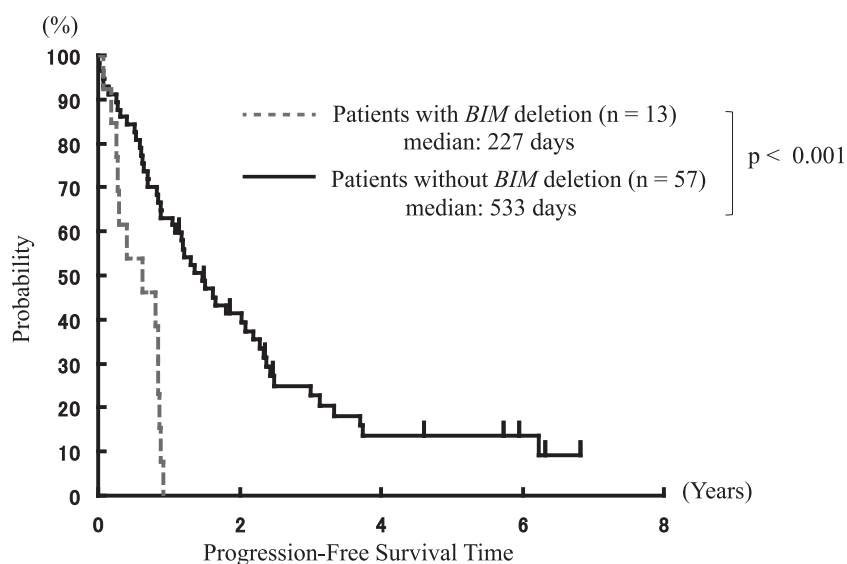


Fig. 1 Patients with *BIM* deletion polymorphism had significantly shorter progression-free survival than did those without *BIM* deletion polymorphism (median: 227 days vs 533 days; $p < 0.001$).

Table 3 Indicators of shorter PFS after EGFR-TKI treatment

Parameter	HR	95%CI	P-value
Univariate Cox regression analysis			
Sex (male vs female)	1.50	1.022-3.413	0.04
Bone metastasis (yes vs no)	2.11	1.187-3.755	0.007
Smoking history (pack-years)	1.012	1.002-1.022	0.017
<i>BIM</i> deletion	4.03	1.944-8.340	<0.001
Multivariate Cox regression analysis			
<i>BIM</i> deletion	3.99	1.864-8.547	<0.001

PFS: progression-free survival, EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor
HR: hazard ratio, CI: confidence interval

ことが報告されており、今後の臨床導入が期待される。

以上、*BIM* 遺伝子多型は PCR 法により、血液検体や FFPE スライドから簡便かつ低侵襲で検出することが可能であった。*BIM* 遺伝子多型は *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌における EGFR-TKI 治療の PFS の独立した予後不良因子で

あり、今後、*BIM* 遺伝子多型を踏まえた治療戦略が確立されるべきである。

本講演の要旨は、*J Thorac Oncol* 9 : 483-487, 2014 に掲載された内容である。

磯部和順先生 略歴



- 1998年3月 東邦大学医学部卒業
5月 第92回医師国家試験合格（医籍登録番号第396844号）
東邦大学医学部附属大森病院研修医
- 2000年4月 東邦大学医学部附属大森病院第1内科研究生
- 2001年6月 河北総合病院レジデント（出向）
- 2002年6月 東邦大学医学部附属大森病院第1内科研究生
- 2003年6月 埼玉県立がんセンター 医員（出向）
9月 日本内科学会認定医（第22773号）
- 2004年12月 東邦大学医学部内科学講座（大森）レジデント
- 2005年4月 東邦大学医学部内科学講座（大森）呼吸器内科助手
- 2006年11月 日本呼吸器内視鏡学会専門医（第206034号）
12月 日本呼吸器学会専門医（第000116号）
- 2007年1月 東邦大学医学部内科学講座（大森）呼吸器内科学分野助教
- 2008年12月 日本がん治療認定医機構 暫定教育医（第080330号）
- 2009年4月 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医（第08100358号）
12月 東邦大学医学部緩和ケア研修会修了（第1042号）
- 2010年6月 医学博士取得（東邦大学乙第2594号）
- 2011年2月 第4回東邦大学医師会主催指導医講習会修了（第1204-001号）
11月 日本呼吸器内視鏡学会指導医（第111021号）
12月 日本呼吸器学会指導医（第000476号）
- 2012年8月 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）講師

DOI : 10.14994/tohoigaku.2016.r019