

## 進行消化器がん患者の precision medicine への期待と問題点



山田 岳史, 吉田 寛

日本医科大学消化器外科

### I. なぜ今、コンパニオン診断なのか

がん薬物治療は、最も多くの患者に有効な標準治療から、個々の患者に最適な個別化治療 (precision medicine) へのパラダイムシフトが進行中である。その主役は分子標的薬とコンパニオン診断 (Companion Diagnostics: CDx) であり、両者の精度が治療成績改善の鍵となる。

分子標的治療は特定の分子異常を標的とするため、従来の化学療法と異なり治療効果に大きな個人差が生じる。そのため、バイオマーカーによる「効く患者」と「効かない患者」の層別化が不可欠であり、治療効果の最大化と医療経済性の両面から重要である。

CDx とは、特定の分子標的治療薬の適応判定に用いる診断技術である。治療薬の開発段階から一体的に構築され、薬剤の有効性・安全性を予測するバイオマーカーを検出する。診断結果が直接的に治療選択を決定するため、承認申請も治療薬と同時に進む。

本総説では、消化器癌領域における CDx の臨床実装を概観し、腫瘍不均一性という本質的課題を踏まえた次世代 CDx の方向性について論じる。まず CDx が直面する課題を整理した上で、消化器癌における代表的な CDx と分子標的治療の現状を概説し、最後に Liquid biopsy を基盤とした次世代 CDx の展望を提示する。

### II. CDx が直面する課題

CDx には、技術的課題 (感度・特異度, 偽陰性), 臨床的課題 (結果解釈の標準化, 治療選択への実装), 制度的・社会的課題 (保険収載, 検査コスト, 検体流通体制), さらに医師・患者双方におけるリテラシーギャップなど、多層的な課題が存在する。

しかし、その中でも本質的かつ克服が最も困難な課題の一つが、腫瘍が本来的に有する不均一性である。

腫瘍の不均一性は、大きく空間的不均一性 (spatial heterogeneity) と時間的不均一性 (temporal heterogeneity) に分類される。さらに空間的不均一性は、腫瘍巣により (原発巣と転移巣, または異なる転

移巣) 分子特性が異なる腫瘍間不均一性 (intertumor heterogeneity) と、単一腫瘍内で異なるクローンが共存する腫瘍内不均一性 (intratumor heterogeneity) に分けられる。

腫瘍は単一クローン由来であっても、増殖過程において新規変異を獲得し、複数のサブクローンが分岐・共存する。腫瘍内では、低酸素環境, 血流の不均一性, 間質反応, 免疫細胞浸潤の程度などが部位ごとに異なり、それぞれの環境に適応しやすい腫瘍クローンが相対的に増殖・優占する。この結果、腫瘍内の局在によって優占クローンや薬剤感受性が異なる、空間的不均一性が形成される。

一方、時間的不均一性は、治療介入や宿主環境の変化に伴うクローン構造の動的変化によって形成される。抗腫瘍薬は感受性クローンを減少させる一方で、耐性クローンを相対的に選択・拡大させるため、治療前後あるいは再発時には異なる分子特性を有する腫瘍像が出現しうる。このようなクローン進化は、治療抵抗性獲得の主要な基盤と考えられている。

腫瘍の空間的・時間的不均一性は、単一時点・単一部位の組織検体に基づく従来型 CDx では本質的に捉えきれない生物学的限界を形成しており、この制約を補完するためには、腫瘍全体およびその動的変化を反映し得る包括的な分子評価手法を組み込んだ次世代 CDx の開発が不可欠である。その有力なアプローチの一つとして、血液や尿などの体液中に含まれる腫瘍由来成分を解析する Liquid biopsy が注目されている。

### III. 分子標的治療の進歩と CDx の共進化

がんの分子生物学的研究の進展により、腫瘍の発生・増殖を本質的に駆動する特定の遺伝子異常が同定され、これらは driver mutation と定義されるようになった。driver mutation は腫瘍細胞の生存や増殖に不可欠であり、腫瘍の生物学的特性を規定する。一方、腫瘍進展に直接関与しない passenger mutation との概念的区別が確立されたことで、治療介入の標的とな

る分子異常を合理的に選別することが可能となった。この概念は、分子異常を標的とする分子標的薬開発の理論的基盤となり、個別化医療の発展を大きく促進した。

こうした分子標的治療の実装において中核的役割を果たしたのが、CDxである。CDxは、治療効果を規定するバイオマーカーを治療前に同定することで、適切な患者集団を選別し、治療選択の最適化を可能とした。その結果、治療効果の最大化と同時に、効果が期待できない症例に対する無効治療の回避が実現し、不必要な有害事象や時間的・経済的負担の軽減につながった。

この流れは、がん治療開発の構造そのものにも変化をもたらした。従来は治療薬の有効性を起点とする「治療薬主導型」の開発が主流であったが、分子標的治療の進展により、遺伝子異常や分子特性を事前に診断し、その結果に基づいて治療薬を選択する「診断主導型」へと構造的転換が生じた。これにより、治療開発と診断開発は不可分となり、個別化医療を前提とした臨床試験設計および薬事承認の枠組みが確立された。

現在の分子標的治療の多くは、特定の遺伝子異常や分子異常を有する患者集団においてのみ臨床的有効性を示す治療戦略であり、CDxなしには成立しない。CDxによって治療標的の有無を事前に確認することではじめて、分子標的薬はその本来の臨床的価値を発揮し得る。

#### IV. 消化器癌における CDx

##### 1. 大腸癌

RAS 遺伝子に変異を有する症例では抗 EGFR 抗体療法が奏効しない。これは、RAS 蛋白が EGFR 下流のシグナル伝達経路に位置するため、上流の EGFR 阻害によっても RAS 変異により恒常的に活性化されたシグナルを遮断できないことに起因する。したがって、KRAS・NRAS 遺伝子変異陽性例では、cetuximab や panitumumab などの抗 EGFR 抗体の効果は期待できない。

NeoRAS wild-type とは、転移性大腸癌において当初 RAS 変異陽性であった腫瘍が化学療法後に RAS 野生型へ転換する現象である。化学療法施行前には、Liquid biopsy で RAS 変異が同定されていたが、化学療法中に Liquid biopsy で RAS 変異が同定されなくなった症例を NeoRAS wild-type と定義することが多い。このような症例では抗 EGFR 抗体の有効性が示唆されているが<sup>1</sup>、現時点では前向き臨床試験による十分な検証はなされておらず、NeoRAS wild-type に対する抗 EGFR 抗体の使用は探索的治療に位置づけられる。

大腸癌における BRAF 変異のほとんどが BRAF V600E 変異である。BRAF 変異例では、MAPK 経路が活性化されており、予後不良である。BRAF 阻害薬単剤では、大腸癌では EGFR の代償的活性化により効果が乏しいことが知られており、現在の標準治療は BRAF 阻害薬 (Encorafenib) + EGFR 阻害薬 (cetuximab) である<sup>2</sup>。本邦では、これに Binimetinib (MEK 阻害薬) を加えた 3 剤併用療法が保険適用となっているが<sup>3</sup>、どのような症例に対して Binimetinib を追加すべきかを示す明確なエビデンスはない。MEK 阻害薬の追加は MAPK 経路の多段階抑制を生物学的根拠とするものの、臨床試験では有効性の上乗せは限定的であり、毒性増強とのバランスが臨床実装上の課題となっている。

DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機構は、DNA 複製過程で生じる塩基対の不一致や挿入・欠失などのエラーを認識・修復することにより、ゲノムの安定性を維持する重要な分子機構である。MMR 機構の破綻 (deficient MMR: dMMR) は、マイクロサテライト領域における反復配列の不安定性を引き起こし、これにより生じる表現型がマイクロサテライト不安定性高 (Microsatellite Instability-High: MSI-H) である。MSI-H 腫瘍では挿入・欠失型の変異が高頻度で蓄積されるため、腫瘍変異量 (Tumor Mutational Burden: TMB) が著しく増加することが特徴である<sup>3</sup>。TMB が高い腫瘍は、変異由来の新規抗原 (ネオアンチゲン) を多く提示するため、免疫原性が高く、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性が高い<sup>4</sup>。

米国における報告では、大腸癌全体の約 14.2% が MSI-H を呈する<sup>5</sup>とされているのに対し、本邦では約 6% 前後にとどまるとの報告が多い。MSI-H は右側結腸癌に多く認められ、腫瘍内にはリンパ球浸潤が豊富であることが特徴である。特に Stage II では比較的予後良好とされる一方で、フルオロウラシル (5-FU) 単剤による術後補助化学療法の有効性が乏しいと報告されている。そのため、治療戦略の選択においては、MSI をはじめとする分子異常の評価が重要な指標となる。

MSI-H を評価する CDx には、MSI 検査と MMR 蛋白免疫染色 (IHC) の 2 手法がある。MSI 検査は、PCR 法あるいは NGS 法を用いてマイクロサテライト反復配列の長さ変化を直接解析し、腫瘍を MSI-H, MSI-L, MSS に分類する。一方、IHC は MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 の 4 種の MMR 蛋白の発現を評価し、いずれかの欠失を認めた場合に dMMR と判定する。IHC は病理診断と同時に実施可能であり、Lynch 症候群のスクリーニングとしても有用である。いずれの方法も免疫

チェックポイント阻害剤の適応判定に用いられ、単独で判定可能であるが、少数例では両者の結果が乖離することがある。

MSI-H 腫瘍に対しては、抗PD-1抗体である pembrolizumab や nivolumab が有効であり、進行・再発大腸癌において高い奏効率と長期生存が報告されている。特に KEYNOTE-177 試験では、一次治療としての pembrolizumab が従来の化学療法に比べ無増悪生存期間を有意に延長し (16.5 カ月 VS 8.2 カ月, Hazard ratio 0.60), Grade 3 以上の有害事象は pembrolizumab 群で有意に少なかった (22% VS 66%)<sup>6</sup>。その後の解析で、pembrolizumab 群で全生存期間が有意に良好であったことが示されている (77.5 カ月 VS 36.7 カ月)<sup>7</sup>。

## 2. 食道癌

免疫染色による Combined Positive Score (CPS) は、腫瘍細胞および腫瘍関連免疫細胞における PD-L1 発現を反映する半定量指標であり、消化管癌において免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測因子の一つとされている。CPS 高値症例では治療効果が高い傾向が報告されているが、CPS は治療選択の必須条件ではなく、CPS 低値症例においても一定の治療効果が認められる。

HER2 検査は IHC 法と ISH 法を用いて判定される。IHC 3+ または IHC 2+ / ISH 陽性で治療適応となる。陽性率は食道腺癌で 15~30%、扁平上皮癌では 5~10% と低率である。腫瘍内異質性により生検と切除標本で約 10~15% の不一致が生じる。

ToGA 試験<sup>8</sup>に基づき、HER2 陽性進行・再発食道腺癌および食道胃接合部癌に対して trastuzumab + 化学療法 (フルオロピリミジン系 + プラチナ製剤) が一次治療の標準であり全生存期間の改善 (13.8 カ月 vs 11.1 カ月) が示されている。

食道胃接合部癌に対しては、二次治療以降で trastuzumab deruxtecan (T-DXd) の有効性が示されている<sup>9</sup>。

## 3. 胃癌

食道癌と同様に、HER2 検査、MSI-H/dMMR 検査、Combined Positive Score 等が行われる。

CLDN18.2 (クローニン 18.2) は、タイトジャンクション構成蛋白であり、正常組織では胃粘膜に特異的に発現している。胃癌においては約 40~60% の症例で CLDN18.2 が発現しており、特に低分化型腺癌や印環細胞癌、びまん性胃癌で高発現を示す傾向がある。CLDN18.2 陽性の判定には免疫組織化学染色が用いら

れ、腫瘍細胞の 75% 以上が中等度以上の染色強度を示す場合を陽性とする。

抗 CLDN18.2 モノクローナル抗体である zolbetuximab が開発され、SPOTLIGHT 試験<sup>10</sup> および GLOW 試験<sup>11</sup> において、HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の進行胃癌・胃食道接合部癌に対する一次治療として、化学療法との併用で有意な生存期間延長が示された。

## V. 検体・解析技術の進化：組織から Liquid biopsy へ

CDx における検体の選択は、診断精度と臨床応用の実現可能性を左右する重要な要素である。従来、腫瘍組織検体が遺伝子変異解析の標準検体として用いられてきたが、いくつかの本質的な限界が存在する。第一に、組織採取には生検や外科的切除という侵襲的手技が必要であり、患者負担が大きく、部位によっては実施困難な場合がある。第二に、一時点での採取となるため、治療経過中の遺伝子変異プロファイルの動的変化を追跡することが困難である。第三に、腫瘍内不均一性 (intratumor heterogeneity) の問題が挙げられる。固形腫瘍は空間的・時間的に異なるクローンで構成されており、限られた生検検体では腫瘍全体の遺伝子プロファイルを正確に反映できない可能性がある。

これらの課題を克服する手段として、Liquid biopsy が注目されている<sup>12</sup>。Liquid biopsy は、血液、尿<sup>13</sup> などの体液中に含まれる腫瘍由来成分を解析する非侵襲的診断技術であり、血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA)、循環腫瘍細胞 (Circulating tumor cell : CTC)<sup>14</sup> や細胞外小胞 (extracellular vesicle : EV)<sup>15</sup> などが主な解析対象である。侵襲性が低く反復採取が可能であることから、治療効果のモニタリングや耐性変異の早期検出に有用である。

## VI. 次世代 CDx と個別化医療の未来像

CDx は静的な治療選択ツールから、動的な治療最適化システムへと進化しつつある。この転換を支える三つの技術革新が、Precision medicine に新たな可能性をもたらす。

第一にマルチオミクス CDx の台頭である。従来の単一バイオマーカー解析から、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームを統合的に解析するアプローチへの移行が進んでいる。例えば固形腫瘍において、遺伝子変異情報に加え、遺伝子発現パターン、タンパク質リン酸化状態、代謝プロファイルを組み合わせることで、薬剤感受性や耐性機序をより正確に予測できる。この多層的解析は、単一マーカーでは

捉えきれない腫瘍の異質性や微小環境の影響を可視化し、治療抵抗性の機序解明にも寄与する。

第二にAI・機械学習の実装である。膨大なオミクスデータから治療応答性を予測するアルゴリズムが開発され、従来の統計学的手法では困難であった複雑な相互作用の解析が可能となった。深層学習モデルは病理画像とゲノムデータを統合し、予後予測精度を向上させている。さらに強化学習は、個々の患者における最適な治療シーケンスの決定を支援する。ただし、AIによる予測の解釈可能性と臨床的妥当性の検証が今後の課題である。

第三に動的CDxの実現である。治療開始前の一時点評価ではなく、Liquid biopsyなどの低侵襲技術を用いた継続的モニタリングにより、治療中のクローン進化、耐性獲得、微小残存病変を早期に検出できる。循環腫瘍DNA解析による分子遺伝学的奏効評価は、画像診断に先行して治療効果を判定し、迅速な治療変更を可能にする。

これらの技術統合により、CDxは「治療選択のための診断」から「治療を最適化し続ける診断」へと進化する。Precision medicineは、患者ごとに最適な初回治療を選ぶ段階から、治療経過全体を通じて動的に最適化し続ける医療へと深化していくことが予想されている。これらの技術はすでに研究段階から臨床実装への移行期にあり、今後は前向き試験による臨床的有用性の検証が鍵となる。

## VII. おわりに

CDxの発展により、進行がん治療は標準治療のみの時代から、分子プロファイルに基づくPrecision medicineへと転換した。一部の患者では劇的な奏効が得られ、次世代CDxは治療抵抗性克服と長期生存の可能性を広げつつある。

一方、希少変異患者への治療アクセス、高額な検査・治療費、検査精度の標準化、分子診断で捉えきれない生物学的複雑性など、課題は残る。その解決には臨床医、研究者、産業界、行政の連携が不可欠である。

CDxは科学的エビデンスに基づく診断基盤として、患者に新たな治療選択肢をもたらす。臨床現場での適切な活用とエビデンス蓄積を通じて、Precision medicineの更なる発展が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. Osumi H, Takashima A, Ooki A, et al.: A

- multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Translational oncology* 2023; 35: 101718.
2. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 1632-1643.
3. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al.: Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1096-1103.
4. Yang RK, Alvarez H, Lucas AS, et al.: Microsatellite instability and high tumor mutational burden detected by next generation sequencing are concordant with loss of mismatch repair proteins by immunohistochemistry. *Cancer genetics* 2025; 290-291: 44-50.
5. Gutierrez C, Ogino S, Meyerhardt JA, Iorgulescu JB: The Prevalence and Prognosis of Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Colorectal Adenocarcinomas in the United States. *JCO Precis Oncol* 2023; 7: e2200179.
6. André T, Shiu KK, Kim TW, et al.: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 2207-2218.
7. André T, Shiu KK, Kim TW, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2025; 36: 277-284.
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.
9. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al.: Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *The lancet oncology* 2023; 24: 744-756.
10. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al.: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1655-1668.
11. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al.: Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature medicine* 2023; 29: 2133-2141.
12. Yamada T, Matsuda A, Koizumi M, et al.: Liquid Biopsy for the Management of Patients with Colorectal Cancer. *Digestion* 2019; 99: 39-45.

13. Ohta R, Yamada T, Sonoda H, et al.: Detection of KRAS mutations in circulating tumour DNA from plasma and urine of patients with colorectal cancer. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2021; 47: 3151-3156.
14. Takeda K, Yamada T, Takahashi G, et al.: Analysis of colorectal cancer-related mutations by liquid biopsy: Utility of circulating cell-free DNA and circulating tumor cells. *Cancer Sci* 2019; 110: 3497-3509.
15. Kuriyama S, Yamada T, Miyasaka T, et al.: Detection of KRAS Mutations Using Extracellular

Vesicle DNA in Colorectal Cancer Patients. *Cancer Sci* 2025; 116: 1661-1670.

(受付：2026年1月19日)

(受理：2026年1月20日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。