

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：80126

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18049

研究課題名（和文）転移性脊椎腫瘍に対する次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査

研究課題名（英文）Examination of the difference between primary and bone metastatic lesion using comprehensive genome profiling

研究代表者

岩田 玲（Iwata, Akira）

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター（臨床研究部）・臨床研究部・骨軟部腫瘍科医長

研究者番号：10374373

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：がん遺伝子パネル検査によって遺伝子変異に基づく抗腫瘍薬の選択が可能になったが、採取された検体に依存する。骨転移巣は腫瘍増悪の要因となる遺伝子異常を包含している可能性が高く、腫瘍含有率の高い検体が得られる。骨転移巣から提示された抗腫瘍薬の選択は、治療の奏効率向上に貢献することが期待できる。

原発巣と骨転移巣のいずれも核酸品質と核酸濃度が良好な2例の腎細胞がんのホルマリン固定検体を用いた。原発巣が針生検で骨転移巣は手術検体だった1例は、それぞれ1か所ずつ採取した。もう1例は骨転移巣の構造も不均一だったため、構造の異なる部位を計8か所採取した。がん遺伝子パネル検査を実施し遺伝子変異の違いを解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発巣は増殖の過程で腫瘍増大や浸潤及び転移の鍵となる悪性度の高い遺伝子変異が出現すると考えられる。原発巣を顕鏡すると構造が維持され比較的高分化な構造になっている部位と、構造が崩れた低分化の部位などが混ざったモザイク状の構造になっている。そのため原発巣の検体は採取部位によって腫瘍を制御するのに鍵となる遺伝子変異を包含していない場合が懸念される。一方転移病巣から採取された検体は転移をした細胞塊であり、増悪の要因となる遺伝子異常を包含している可能性が高いと期待される。骨転移巣から提示された抗腫瘍薬の選択が治療の奏効率向上に貢献することが期待できるかを、がん遺伝子パネル検査を用いて検討する。

研究成果の概要（英文）：Comprehensive genome profiling has enabled the selection of antitumor drugs based on genetic mutations, but it is dependent on the specimens collected. Bone metastases are more likely to encompass genetic abnormalities that contribute to tumor progression and yield specimens with high tumor content. The selection of anti-tumor drugs presented by bone metastases can be expected to contribute to improved response rates to therapy. Formalin-fixed specimens from two cases of renal cell carcinoma with good nucleic acid quality and concentration in both primary and bone metastases were used. In one case, where the primary tumor was a needle biopsy and the bone metastases were surgical specimens, one sample was taken from each. In the other case, the bone metastases were heterogeneous in structure, so a total of 8 sites with different structures were collected. A comprehensive genome profiling was performed to analyze differences in gene mutations.

研究分野：整形外科学

キーワード：Bone metastasis Genome profiling

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査が2019年6月から保険収載され、従来の臓器別治療から遺伝子異常に基づく抗がん剤の選択が可能な時代になった。一方で、検体採取部位についての規定はなく、選択した抗がん剤が奏効するののかについては検体に大きく依存することになる。

転移巣はそれ自体が臓器破壊や増殖する能力を示した腫瘍塊であり、腫瘍増悪の要因となる遺伝子異常を包含しているはずである。骨は、肺と肝臓に次ぐ第3番の主要転移部位である。骨転移巣は、硬組織である骨によって腫瘍細胞との境界が明瞭であるため腫瘍細胞以外の混入が少ない利点がある。悪性腫瘍には、確率論的モデルやがん幹細胞を頂点とする階層的モデルに示されるように遺伝子異常の多様性がある。多くの原発巣は、正常組織との境界が不明瞭であり、腫瘍内部も正常構造に近い高分化部位と、正常構造が破綻した低分化部位や壊死が混在したモザイク状を呈している。原発巣の生検は臓器転移を来した細胞塊の遺伝子変異を包含していない可能性がある。転移巣が原発巣の遺伝子異常を包含したまま新たな遺伝子異常を獲得した細胞集塊であると仮定すれば、骨転移を合併した場合の検体採取は、原発巣よりも骨転移巣を用いる方が合理的である。

2. 研究の目的

骨転移巣から提示された抗腫瘍薬の選択は、治療の奏効率向上に貢献することが期待できると仮定した。原発巣と転移巣の遺伝子変異の違いについて次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査で解析し検討する。

3. 研究の方法

骨生検および手術残余標本から1mm³程の骨転移巣と原発巣検体を各1回採取する。腫瘍に関連した遺伝子領域の高密度ジェノタイピングを用い、骨転移巣と原発巣検体を比較して検討する。

4. 研究成果

2022年4月1日から2023年2月28日までの原発巣と転移巣が揃っていたホルマリン固定検体を核酸抽出した。DNA抽出したのが3件、RNA抽出を1件実施した。しかし核酸品質と核酸濃度確認を行ったところ、いずれも品質不良のため解析に至らなかった。新たに検体保管と採取に注意して原発巣と骨転移巣のホルマリン検体のいずれもそろった腎細胞がん2例を対象とした。2例とも核酸品質と核酸濃度が良好だった。原発巣が針生検で骨転移巣が手術検体だった1例は、それぞれ1か所ずつ採取した。もう1例は骨転移巣の構造も不均一だったため、構造の異なる部位を計8か所採取した。がん遺伝子パネル検査を実施し遺伝子変異の違いを解析している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	畑中 佳奈子 (Hatanaka Kanako) (10399834)	北海道大学・Research Division of Genome Companion Diagnostics, Hokkaido University Hospital・Lecturer (10101)	
研究協力者	畑中 豊 (Hatanaka Yutaka) (30589924)	北海道大学・Research Division of Genome Companion Diagnostics, Hokkaido University Hospital・Associate Professor (10101)	
研究協力者	横内 浩 (Yokouchi Hiroshi) (60399946)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・Division of Clinical Research・Director of Clinical Research Division (80126)	
研究協力者	原林 透 (Harabayashi Toru)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・Division of Operating Room・Director of Operating Room (80126)	
研究協力者	丸山 覚 (Maruyama Satoru)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・Department of Urology・Director of Urology (80126)	
研究協力者	高田 徳容 (Noritaka Takada)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・Department of Urology・Chief of Urology (80126)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	安部 崇重 (Abe Takashige) (10399842)	北海道大学・Department of Renal and Genitourinary Surgery・Associate Professor (10101)	
研究協力者	平賀 博明 (Hiraga Hiroaki) (30501530)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター（臨床研究部）・Division of Clinical Research・Director of Hokkaido Cancer Center (80126)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関