

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18393

研究課題名(和文) 肺神経内分泌腫瘍の遺伝子解析による新しい治療法の探索

研究課題名(英文) Genetic analysis of pulmonary neuroendocrine tumors

研究代表者

三好 智裕 (Tomohiro, Miyoshi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員

研究者番号：60794485

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)：肺神経内分泌腫瘍は、定型カルチノイド、非定型カルチノイド、大細胞神経内分泌癌(LCNEC)、小細胞肺癌(SCLC)の主たる4組織型に分類されているが、その分子生物学的な発生メカニズムは明らかではない。今回私たちは、LCNECおよび非小細胞肺癌とLCNECとの混合型LCNECにおいて、遺伝子解析を行い、肺神経内分泌腫瘍の発生機序を体系的に明らかにし、新しい分子標的治療法確立への手がかりを得るための研究を行った。結果として、LCNECの遺伝子プロファイルは既報のSCLCのものに類似していた。混合型LCNECでは、各成分の組織学的な相違にも関わらず、遺伝子変異には比較的高い一致率が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経内分泌肺腫瘍については、既存の殺細胞性抗癌剤を上回る有効な治療標的の解明は十分とは言えない。肺神経内分泌腫瘍は治療の選択肢が少なく、新規の分子標的薬剤の開発が予後の改善に極めて重要であり、ここに重大なアンメット・メディカル・ニーズがある存在する。本知見は、神経内分泌腫瘍の分子生物学的な発生機序の解明に有用な手がかりとなるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary neuroendocrine tumors are defined as typical carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), and small cell lung cancer (SCLC). Molecular biology and the mechanism of tumor progression have not been unclear. Because there are few treatment options for neuroendocrine lung tumors, the development of new molecularly targeted drugs is crucial to improve the prognosis of the patients. In the present study, we have analyzed the genetics of LCNEC and combined LCNEC with non-small cell lung cancer (NSCLC) by analyzing each component separately. We conducted a study to systematically determine the pathogenesis of pulmonary neuroendocrine tumors and to develop new molecular targets therapy. The genomic profile of LCNEC was similar to that of SCLC. Genetic alterations of the individual components in combined LCNEC were closely related despite their distinct morphologic appearances.

研究分野：呼吸器腫瘍学

キーワード：肺神経内分泌腫瘍 遺伝子解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺神経内分泌腫瘍は、定型カルチノイド(Typical carcinoid, TC)、非定型カルチノイド(Atypical carcinoid, AC)、大細胞神経内分泌癌(Large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)、小細胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)の主たる4組織に分類される。

肺カルチノイドは、原発性肺癌の約1%を占める稀な悪性腫瘍で、悪性は比較的低いとされているが、時に再発・癌死例を経験する。TCとACは組織学的に核分裂像と壊死によって区別され、ACはTCよりも転移、再発を来しやすく、TC、ACの5年生存率はそれぞれ90%、60%程度とされる(Skuladottir H, et al. Lung Cancer 2002, Soga J, et al. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999)。

LCNECとSCLCは高悪性度腫瘍であり、LCNECの5年生存率は切除例でも40%程度(Asamura H et al. J Clin Oncol 2006)、SCLCに至っては5年生存率が10%未満と、極めて予後不良である。

2015年に報告されたRADIANT-4試験の結果により、肺の高分化進行神経内分泌腫瘍に対してmTOR阻害剤であるエベロリムスの有効性が証明されたが(Yao JC, et al. Lancet 2016)、LCNECとSCLCについては、その遺伝子プロファイルについて網羅的に解析し治療標的を探索した報告や、SCLCとの類似性を検証した報告は皆無であり、既存の殺細胞性抗癌剤を上回る有効な治療標的の解明は十分とは言えない。

以上より、肺神経内分泌腫瘍は治療の選択肢が少なく、新規の分子標的薬剤の開発が予後の改善に極めて重要であり、ここに重大なアンメット・メディカル・ニーズがある存在する。

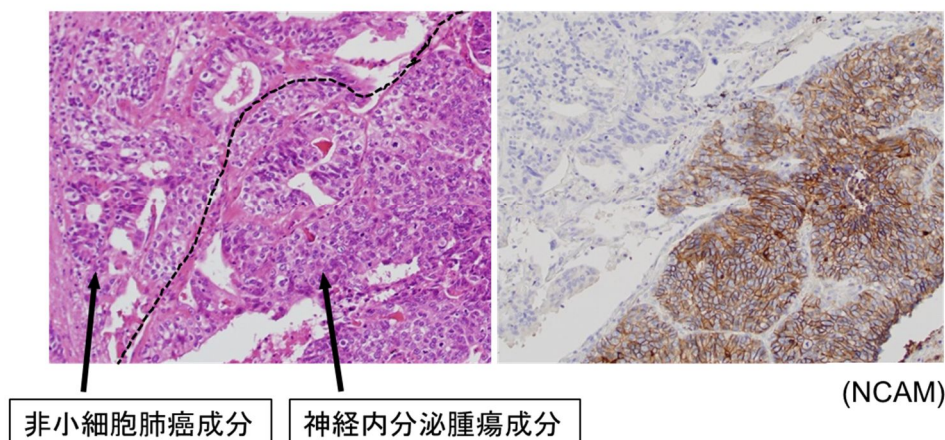
### 2. 研究の目的

LCNECの遺伝子解析を行い、その発生機序を体系的に明らかにし、新しい分子標的治療法確立への手がかりを得ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、1992年から2014年までに国立がん研究センター東病院で加療されたLCNEC切除例65例(うち混合型LCNEC 10例)および生検例13例の合計78例について、244個のがん関連遺伝子の全エクソン部を含む、1.499Mbのカスタムパネルを用いたターゲットシーケンスを行った。混合型LCNECは、腺癌や扁平上皮癌などのNSCLC成分を含むLCNECと定義されるが、これらにおいてはLCNEC成分とNSCLC成分について個別に解析を行った。また、SCLC 141例(切除例50例、生検例91例)の遺伝子プロファイルとの比較を行った。

<混合型神経内分泌腫瘍>



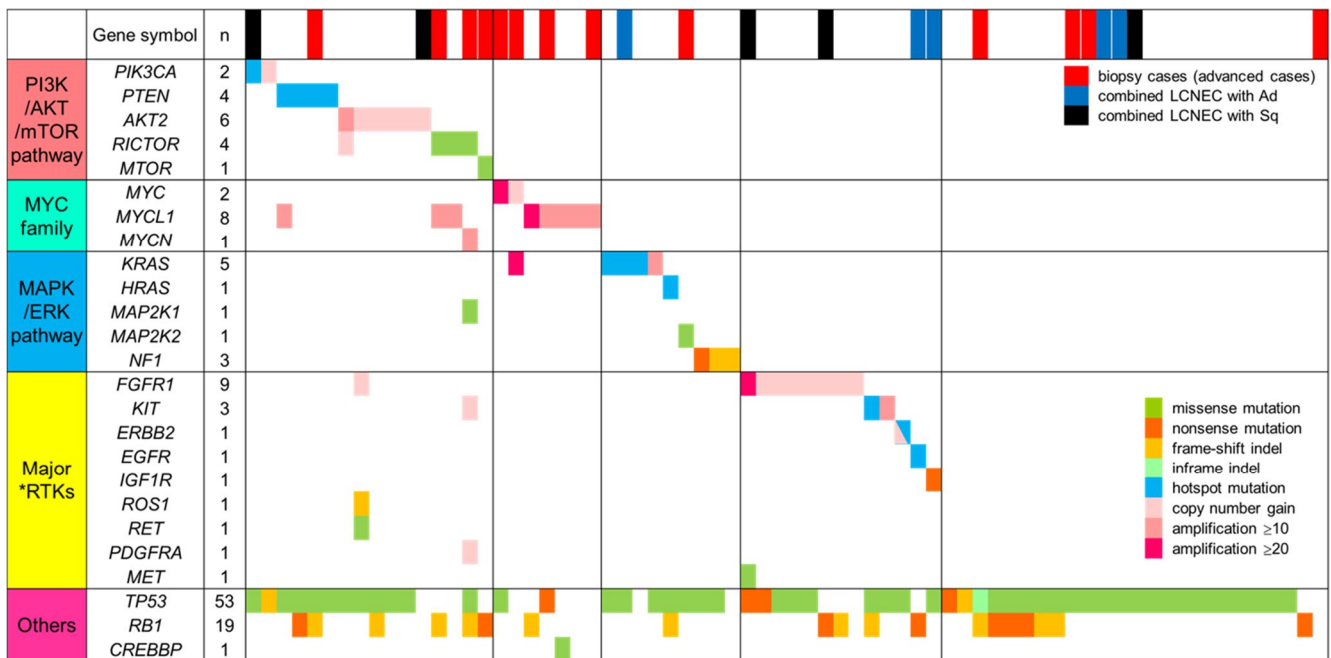
## 癌関連遺伝子のターゲットシーケンス

先行研究である SCLC の網羅的解析にて候補遺伝子と考えられた 245 個の候補遺伝子の内訳は、以下のとおりである。

- 1) TP53、RB1、MYC family 等、既報で SCLC に高頻度に異常が報告されている遺伝子：12 個
- 2) SCLC の網羅的解析で新たに見つかった、SCLC で高頻度に異常が認められた遺伝子：154 個
- 3) 分子標的治療の対象となり得る遺伝子：79 個

### 4. 研究成果

SCLC に関する先行研究と同様、TP53: 71%、RB1: 26% に比較的高頻度に遺伝子変異を認めた。また 12 例(15%) に PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を認め、各遺伝子の変異頻度は PIK3CA 3%、PTEN 4%、AKT2 4%、RICTOR 5%、mTOR 1%であった。また KRAS (6%)、FGFR1 (5%)、KIT (4%)、ERBB2 (4%)、HRAS (1%)、EGFR (1%) に、既知の活性型遺伝子変異を認めた。混合型 LCNEC では、10 例中 5 例に既知の活性型遺伝子変異を認め、それらは全て、LCNEC 成分と NSCLC 成分の両方に共有されており、両成分の遺伝子変異の一致率は 71%であった。結論として、LCNEC は、同じく神経内分泌的特徴を有する SCLC と類似した遺伝子プロファイルを有することが明らかとなった。また、有望な治療標的である PI3K/AKT/mTOR 経路や既知の活性型遺伝子に変異を認め、今後の臨床応用により予後の改善が期待される。混合型 LCNEC では、各成分の組織学的な相違にも関わらず、ドライバー遺伝子を含む遺伝子変異の比較的高い一致率が認められ、両成分は癌化の過程で共通の起原から分岐したものと考察された。本知見は、神経内分泌腫瘍の分子生物学的な発生機序の解明に有用な手がかりとなるものと考えられる。



\*RTK: receptor tyrosine kinase

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyoshi T, Aokage K, Katsumata S, Tane K, Ishii G, Tsuboi M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Ground-glass opacity is a strong prognosticator for pathologic stage IA lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2019.01.079.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyoshi T, Yoshida J, Aokage K, Tane K, Ishii G, Tsuboi M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Stapling cartridge lavage cytology in limited resection for pulmonary malignant tumors: assessment of cytological status of the surgical margin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e01240.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tomohiro Miyoshi, Shigeki Umemura, Yuki Matsumura, Sachiyo Mimaki, Satoshi Tada, Hideki Makinoshima, Genichiro Ishii, Hibiki Udagawa, Shingo Matsumoto, Kiyotaka Yoh, Seiji Niho, Hironobu Ohmatsu, Keiju Aokage, Tomoyuki Hishida, Junji Yoshida, Kanji Nagai, Koichi Goto, Masahiro Tsuboi and Katsuya Tsuchihara	4. 巻 23(3)
2. 論文標題 Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 757-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-16-0355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shigeki Umemura, Tomohiro Miyoshi, Genichiro Ishii, Katsuya Tsuchihara	4. 巻 6
2. 論文標題 Treatment approach for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung using next-generation sequencing	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 S1088-S1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2017.03.51	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomohiro Miyoshi, Keiju Aokage, Shinya Katsumata, MD, Kenta Tane, Genichiro Ishii, Masahiro Tsuboi
2. 発表標題 THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GROUND-GLASS OPACITY ON CHEST CT AND LEPIDIC GROWTH COMPONENT IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL STAGE IA NON-SMALL CELL LUNG CANCER
3. 学会等名 the 26th European Conference on General Thoracic Surgery, Ljubljana, Slovenia (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----