

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06895

研究課題名(和文) 遺伝子パネル検査によるHeterogeneityの解明と病理診断学的判断への貢献

研究課題名(英文) Analysis for heterogeneity of cancer genome profile

研究代表者

四十物 絵理子 (Aimono, Eriko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教

研究者番号：90835638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：空間的・時間的な複数検体のシーケンスを行った31症例において、ゲノムプロファイルと比較したところ、多重癌においては全く異なる遺伝子プロファイルを示し、原発巣・転移巣間の比較では、主要なドライバー変異は保存されるが治療抵抗性に関する遺伝子異常に変化が見られた。同一腫瘍内のHeterogeneityについては、Passenger変異には差異が認められるが、治療標的となるドライバー遺伝子異常には変化は認められず、治療方針決定には複数検体の解析は不要と考えられた。腫瘍のGenomic heterogeneityが病理形態学的にどのような意味を示しているを明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、がんの分子診断を行うために、どのようなときに複数検体でのシーケンスが必要なのか、方向性を示すことが出来た。このことにより、不要なシーケンス費用を抑え、最適ながんゲノム医療の推進に有用な情報を提供することができた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the spatial-temporal multiple cancer samples from 31 cancer patients and compared the genomic profile. The genomic profiles of multi-primary cancer were completely different, while the genomic profile between the primary tissue and metastasized tissue was similar except the several treatment-related drug response gene. About the spatial heterogeneity, the genomic profile was almost identical, meaning that it is not necessary to perform the multiple sequence for molecular diagnosis.

研究分野：臨床病理学

キーワード：シーケンス 遺伝子プロファイル Heterogeneity

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん遺伝子パネル検査のエキスパートパネルにおいては病理専門医が検査に提出した病理組織のレビューを行う。得られた遺伝子プロファイルは概ね当該癌腫に典型的なパターンを呈するものの、一部の症例では非典型的な遺伝子変異が検出され、組織形態学的診断と乖離する。この時、病理医は様々な解釈を考えるものの、現状では明確な答えを提示することができない。しかし、こうした遺伝子プロファイルと組織像の乖離の理由を解明することで、次世代ゲノム病理診断学の確立が期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「腫瘍の Genomic heterogeneity が病理形態学的にどのような意味を示しているを明らかにすること」であり、最終的にはこうした情報を診断病理学にフィードバックし、「組織形態学的特徴から、ゲノムプロファイルを推定できるようにすること」を目指す。

3. 研究の方法

<空間的・時間的な複数検体をシーケンスした症例の臨床病理学的検討>

2017年10月から2020年12月の間に PleSSision 検査、PleSSision-Rapid 検査、保険償還されている遺伝子検査 (NCC Oncopanel, Foundation One CDx) (合計約 2500 件) を全て確認。

同一症例において複数回シーケンスを行った症例を選定し、「Group A: 多重癌」「Group B: 原発・転移癌」「Group C: 同一腫瘍内の組織学的 heterogeneity」この 3 グループに分類し、比較表を作成して、プロファイルの差異と病理学的表現型との相関を検討する。

また、腫瘍内の heterogeneity が存在している場合には、マイクロダイセクションを実施し、Enrich した DNA で再シーケンスを行い、その遺伝子プロファイルの比較検討を行う。

最終的にはどのような付加変異によって形態学的特徴が認められたのかを解明し、こうした情報を診断病理学にフィードバックし、「組織形態学的特徴から、ゲノムプロファイルを推定できるようにすること」を実現する。

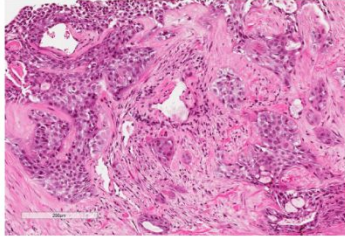
4. 研究成果

【空間的・時間的な複数検体をシーケンスした症例の臨床病理学的検討】

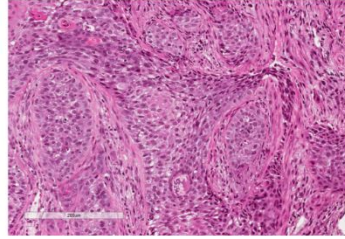
2017年10月から2019年3月の間に PleSSision 検査及び PleSSision-Rapid 検査で、同一症例において複数回シーケンスを行った 31 症例において、ゲノムプロファイルを比較し、複数個所の採取・検査が必要かどうかを検討した。その比較は、「Group A: 多重癌 11 例」「Group B: 原発巣と転移巣 16 例」「Group C: 腫瘍内の Heterogeneity 3 例」この 3 つのグループにおいて検討を実施した。

< Group A の代表的症例 >

症例番号 (No.4)



右腎からの生検
(Myoepitheliomaの転移の病理診断)



左肺からの生検
(肺原発SCCの病理診断)

PIK3CA (p.1047R) (18%)
HRAS (p.G12V) (52%)

全く同じ遺伝子
プロファイル

PIK3CA (p.H1047R) (20%)
HRAS (p.G12V) (52%)

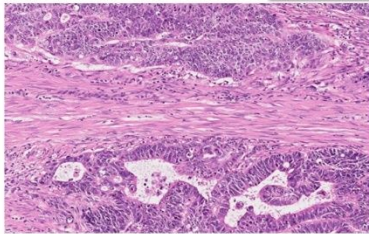
年齢: 50歳 性別: 女性
【現病歴】
2016年5月: 左乳腺の乳管内乳頭腫で手術
2017年7月: 左乳腺切除。悪性筋上皮腫の診断。
2017年8月: 右転移性腎腫瘍の診断。PETにて左原発性肺癌の両側多発転移
2017年10月: 肺癌として免疫チェックポイント阻害剤の治療開始予定。
【家族歴】母親: 肺癌(71歳)、叔父(母方): 肝臓がん(60歳代)
【喫煙歴】あり(BI=100)

⇒ 同一Originの腫瘍。悪性筋上皮腫の右腎及び左肺転移と診断
⇒ Group Bに編入

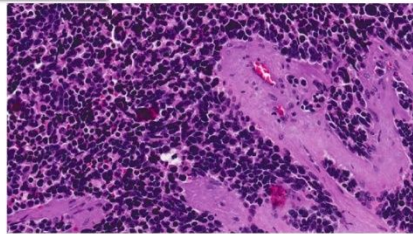
1. 通常の乳癌(TNBC)に準じた治療
⇒ 筋上皮腫としての標準治療はない
2. Everolimus単剤(通常はホルモン陽性ならExemestane併用) ⇒ PIK3CA H1047R
3. 肉腫に準じた治療

< Group B の代表的な症例 >

症例番号 (No. 12)



横行結腸癌 原発切除検体
(Adenocarcinoma, tub2の病理診断)



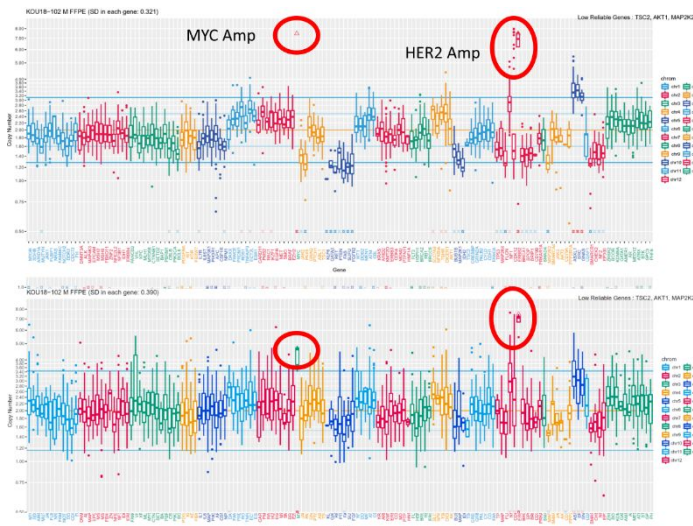
肝転移巣部分切除検体
(Neuroendocrine carcinomaの病理診断)

Actionable遺伝子異常
TP53 p.R175H(PLS=2), RB1 c.1498+1G>A (PLS=3)
MYC amp(CN=8.6)(PLS=2), ERBB2 amp(CN=19.9)(PLS=3)

Actionable遺伝子異常
TP53 p.R175H(PLS=3), RB1 c.1498+1G>A (PLS=3),
MYC amp(CN=14)(PLS=3), ERBB2 amp(CN=10)(PLS=3),
FLCN loss(CN=1)(PLS=2), SMARCB1 loss(CN=1)(PLS=2)

臨床経過:
2017.6: 横行結腸癌左半結腸切除術。(T3(SS), tub2, ly2, v2, N2(4/17), fStageIIIB)
2017.7-9.: Xelox, 3600mg4クール2017.9.28: MRIで肝転移が見つかる。2017.11.27: 肝臓部分切除 ⇒ NECの診断。
2017.4: FOLFOLI12コース ⇒ FORFOLI+Bx3~10コース施行
2018.10: 肝転移巣増悪。

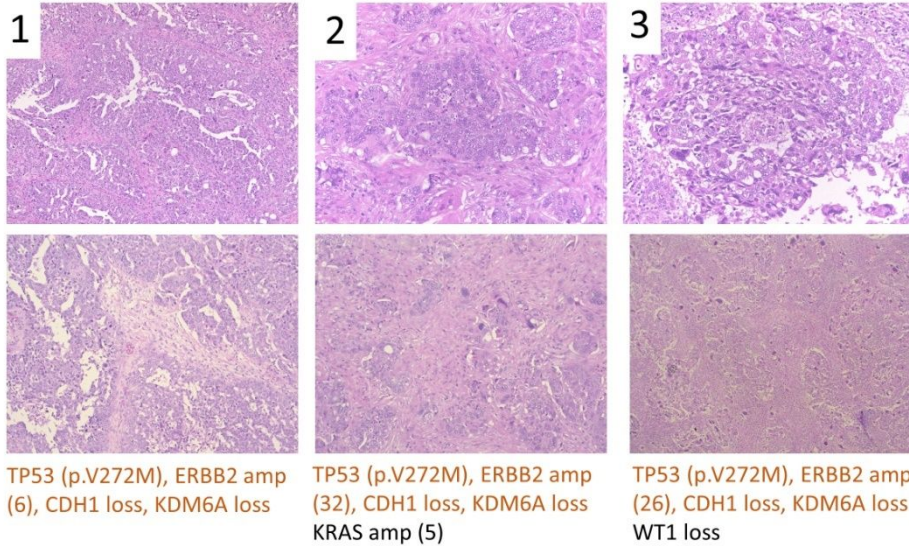
⇒ 形態学的には異なる腫瘍
⇒ ベースとなるドライバー遺伝子異常は同一
⇒ AMPの程度(CN値)が変化している
⇒ 新たな遺伝子異常(Loss)が転移巣で出現している(治療修飾あるいは転移による変化)



< Group C の代表的な症例 >

症例番号 No. 28 卵巣癌： Serous adenocarcinoma
同一腫瘍内の3か所から検体採取して解析

1→2→3 (2=3) の順で、徐々に大型異型細胞と、周囲の間質線維化反応desmoplastic reactionが目立ってきている



< 結果のまとめ >

➤ 多重癌

遺伝子プロファイルが全く異なる。

よって転移との鑑別が可能。

遺伝性腫瘍症候群(Germline variant)が含まれる。

➤ 原発-転移(再発)

ドライバー遺伝子異常は、そのまま継続されるため、基本的な治療方針を決める上では、複数検体の採取は必須ではない。

治療修飾によって付加的な遺伝子異常が増加。中には治療反応性に関連するものも含まれる。

➤ 同一腫瘍内の Heterogeneity

Passenger 変異には差異が認められるが、治療標的となるドライバー遺伝子異常には変化は認められず、治療方針決定には複数検体の解析は不要。

各々の垂型の組織学的比率と、minor population となる遺伝子変異の VAF の対比によって、腫瘍の heterogeneity を正しく評価することができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Eriko Almono
2. 発表標題 The insight of Tertiary Lymphoid structures in Cancer tissue
3. 学会等名 The 110th Annual Meeting of the Japanese Society of Pathology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eriko Aimonio
2. 発表標題 Immuno-oncological analysis of CD68-positive histiocyte in lymphatic vessel
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021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
研究分担者	西原 広史 (Nishihara Hiroshi) (50322805)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	

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
---------	---------