

## 総括研究報告書

## 1. 研究開発課題名：「希少がん・小児がん」

(成人軟部肉腫の薬物療法の奏効性を規定する因子の解明と臨床応用)

## 2. 研究開発代表者：市川 仁 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所臨床ゲノム解析部門)

## 3. 研究開発の成果

代表的な希少がんである軟部肉腫は、組織学的に 50 以上の病型に分類され、多様な遺伝子異常を有する腫瘍の集団であるが、一部を除き一様な治療が行われている。現在の軟部肉腫に対する治療は、限局例は外科的切除、進行例は薬物治療が中心で、成人の進行軟部肉腫に対してはドキソルビシンを中心とする細胞傷害性抗がん剤が使われて来た。最近になってマルチチロシンキナーゼ阻害薬であるパゾパニブが使われるようになり、トラベクテジン、エリブリンも新たに承認されたが、細胞傷害性抗がん剤を含めこれらの薬剤に対して奏効性/抵抗性を予測するバイオマーカーはほとんど開発されていない。

本研究は、ドキソルビシンを中心とする細胞傷害性抗がん剤治療（以下「DOX 治療」）及び分子標的治療薬パゾパニブ治療に対する奏効性・抵抗性の分子背景を明らかにすることで、これらの治療の奏効性予測バイオマーカーの開発を促進し、軟部肉腫の個別化医療の実現に貢献するとともに、これらの治療に対して抵抗性を示す軟部肉腫症例に対する新たな治療戦略を開く基盤を構築することを目的としている。このため、国立研究開発法人国立がん研究センターと学校法人慶應義塾が協力して、DOX 治療を受けた症例/パゾパニブ治療を受けた症例を収集し、次世代シーケンサーを用いたゲノム/トランスクリプトーム解析を行った。

具体的には、国立がん研究センター中央病院、慶應義塾大学病院、千葉県がんセンターにおいて、DOX 治療もしくはパゾパニブ治療を受けた軟部肉腫症例で、腫瘍組織検体及び対照正常組織検体が利用可能な症例を収集した。臨床情報、病理情報と DNA、RNA 検体の品質を精査し、WES 解析、WTS 解析に適した症例を選択した。平成 26 年度に 33 例、平成 27 年度に 28 例を収集し、合わせて最終的に DOX 治療症例 34 例、パゾパニブ治療症例 27 例を収集した。これらの症例の腫瘍組織及び正常組織の DNA 検体を用いて全エクソームシーケンシング (WES) 解析を、腫瘍組織の RNA 検体を用いて全トランスクリプトームシーケンシング (WTS) 解析を行った。平成 26 年度には研究支援基盤である東京大学医科学研究所において 20 例の WES 解析を、国立がん研究センターにおいて 9 例の WES 解析と 30 例の WTS 解析を、平成 27 年度には国立がん研究センターにおいて 27 例の WES 解析と 24 例の WTS 解析を行い、合わせて 56 例の WES 解析データと 54 例の WTS 解析データを取得した。WES 解析データからは MuTect 及び SomaticIndelDetector プログラムを用いて塩基置換変異/挿入欠失変異を、WTS 解析データからは deFuse 及び TopHat-Fusion プログラムを用いて融合遺伝子の検出を行った。得られた網羅的な遺伝子異常プロファイルを奏効症例と抵抗性症例で比較し、治療奏効性/抵抗性に関わる可能性のある遺伝子異常の抽出を行った。しかしながら、遺伝子異常の単純な比較解析ではバイオマーカー候補となる遺伝子若しくはパスウェイを同定できなかった。今後は、現在遺伝子発現情報も合わせた解析によりバイオマーカー候補選出の継続が必要である。