

進行膵癌および胆道癌における次世代シーケンシングのビッグデータ —特定の集団における包括的ゲノムプロファイリングの重要性が示された—

1. 発表者：

梅本久美子 (聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 講師)

山本博幸 (聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 バイオインフォマティクス学分野
大学院教授 / 聖マリアンナ医科大学 消化器内科 顧問医)

砂川優 (聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 主任教授)

2. 発表のポイント：

◆進行膵癌患者 16,913 例および進行胆道癌患者 3,031 例において、米国の日常診療で実施された包括的ゲノムプロファイリング(CGP) (注 1)のビッグデータの解析を行った。

◆大規模な遺伝子解析データから、進行した膵癌および胆道癌における遺伝子異常の種類と頻度に関する重要なエビデンスが示された。

◆胆道癌における TMB(注 2)-High、膵癌における KRAS 遺伝子野生型、胆膵癌における AYA 世代(注 3)などの特定の集団では、治療標的となる遺伝子異常の頻度が高く、CGP を積極的に行う意義があることが示された。

3. 発表内容：

研究の背景

進行胆膵癌においては、殺細胞性の化学療法として一次治療を中心に開発が進んでいるが、二次治療以降の標準治療においてはその効果が限定的であり、胆膵癌に対して予後改善が期待できる新規治療の開発が急務である。進行固形癌においては近年、臓器横断的な分子標的治療薬の開発が行われている。次世代シーケンシング(NGS) (注 4)が実臨床で用いられるようになり、NGS をベースとした CGP として FoundationOne®CDx は米国で 2017 年に FDA により承認され、日本でも 2019 年に固形癌に対して保険適用された。その後、NTRK1-3 融合遺伝子および MSI-High を有する固形癌、BRCA1/2 遺伝子変異を有する膵癌、FGFR 融合遺伝子を有する胆道癌に対してそれぞれ entrectinib, larotrectinib, pembrolizumab, olaparib, pemigatinib が日本においても承認され、胆膵癌でもこれらの分子標的治療の有効性がいくつかの報告で示された。以上より、これらの治療薬の標的となる遺伝子異常の頻度および新たな治療標的となり得る遺伝子異常について胆膵癌で評価することは臨床的に大きな意義があると考え、ゲノムプロファイルのビッグデータを用いて解析する研究を考案した。

研究の方法と結果

治療標的となる遺伝子異常の頻度および新規の治療標的として介入が期待できる遺伝子

異常を検討するため、Foundation Medicine 社が有する、進行胆膵癌において米国の日常診療で実施された包括的ゲノムプロファイリングデータの解析を行った。

進行膵癌 16,913 例および進行胆道癌 3,031 例における遺伝子異常の頻度を解析するとともに、40 歳以上/以下、MSI-High/MSS(注 5)もしくは TMB(high ≥ 10 / low < 10 Muts/Mb)の状態、その他ある特定の遺伝子異常の集団において層別化し解析を行った。

その結果、*BRCA2*, *BRAF*, *ERBB2*, *CDK12*, *PIK3CA*, *FGFR2*, *EGFR* などの遺伝子異常は、*KRAS* 遺伝子野生型の膵癌において頻度が高いことが分かった。胆道癌では、*ERBB2* 遺伝子増幅は TMB-High の集団において高頻度に認めた(23.3% vs. 13.7%)。また、*CDK12* 遺伝子再構成については *ERBB2* 遺伝子増幅を伴う胆道癌に高頻度に認めた。40 歳未満の膵癌では *FGFR2* 遺伝子再構成(4%)、胆道癌では *GATA6* 遺伝子増幅(11.1%)、*BRAF* 遺伝子再構成 (2.8%)および *FGFR2* 遺伝子再構成(5.6%)を 40 歳以上に比較し高頻度に認めた。

本研究結果により、進行胆膵癌において、ある特定の遺伝子異常を認める集団においては、腫瘍における免疫回避に関わるバイオマーカーや標的遺伝子、新規に開発が期待できる遺伝子異常を検出することができた。特に、*KRAS* 遺伝子野生型膵癌や AYA 世代の胆膵癌においては、積極的な CGP を行っていくことが臨ましいと結論づけられた。

本研究成果は、国際科学雑誌「Journal of the National Cancer Institute」オンライン版で 5 月 18 日 (水) 付けにて掲載された。URL:<https://academic.oup.com/jnci/advance-article-abstract/doi/10.1093/jnci/djac106/6588083>

4. 発表雑誌：

- ・ 雑誌名：Journal of the National Cancer Institute (オンライン版：2022 年 5 月 18 日)
- ・ 論文タイトル：The molecular landscape of pancreatobiliary cancers for novel targeted therapies from real-world genomic profiling
- ・ 著者：Kumiko Umemoto, Hiroyuki Yamamoto, Ritsuko Oikawa, Hiroyuki Takeda, Ayako Doi, Yoshiki Horie, Hiroyuki Arai, Takashi Ogura, Takuro Mizukami, Naoki Izawa, Jay A. Moore, Ethan S. Sokol, and Yu Sunakawa.
- ・ DOI 番号：https://doi.org/10.1093/jnci/djac106

5. 問い合わせ先：

<研究に関すること>

聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 主任教授 砂川 優

TEL：044-977-8111

Email：y.sunakawa@marianna-u.ac.jp

<報道に関すること>

聖マリアンナ医科大学 総務課

TEL : 044-977-8111

Email : soumu@marianna-u.ac.jp

6. 用語解説 :

(注 1) 包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genome profile, CGP)

組織や血液検体を対象に NGS などを用いた、がんゲノム中核拠点病院等の施設で実施されることを想定したプロファイリングシステム。出力された結果に基づき医師による結果解釈が行われ、治療方針が策定される。通称、遺伝子パネル検査。

(注 2) TMB (tumor mutational burden)

腫瘍内の遺伝子変異量。腫瘍ゲノムにおける体細胞変異の総量をさす。高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) では、免疫応答を誘導する腫瘍特異抗原 (ネオアンチゲン) が多く産生されると考えられている。

(注 3) AYA 世代 (adolescent and young adult)

思春期と若年成人の略。特にがん患者で用いられる用語であり、一般に 15 歳から 39 歳で定義される。

(注 4) 次世代シーケンシング (next generation sequencing, NGS)

数千から数百万もの DNA 分子を同時に配列決定可能な強力な基盤技術。NGS では、複数個体を同時に配列決定できるなど高度かつ高速な処理が可能であることから、個の医療、遺伝性疾患、および臨床診断学といった分野に変革をもたらした。

(注 5) MSI-High / MSS

MSI はマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability) の略。DNA 複製の際に生じる塩基配列の間違いを修復するミスマッチ修復 (mismatch repair, MMR) 機能の低下により、マイクロサテライトという反復配列が正常と異なる回数を示す現象は、MMR 機能が欠損すると、DNA のエラーが修復されずに蓄積され、癌化する場合があります、このような癌細胞では、マイクロサテライトが通常と異なる反復回数を示し、MSI-High の状態という。

1A

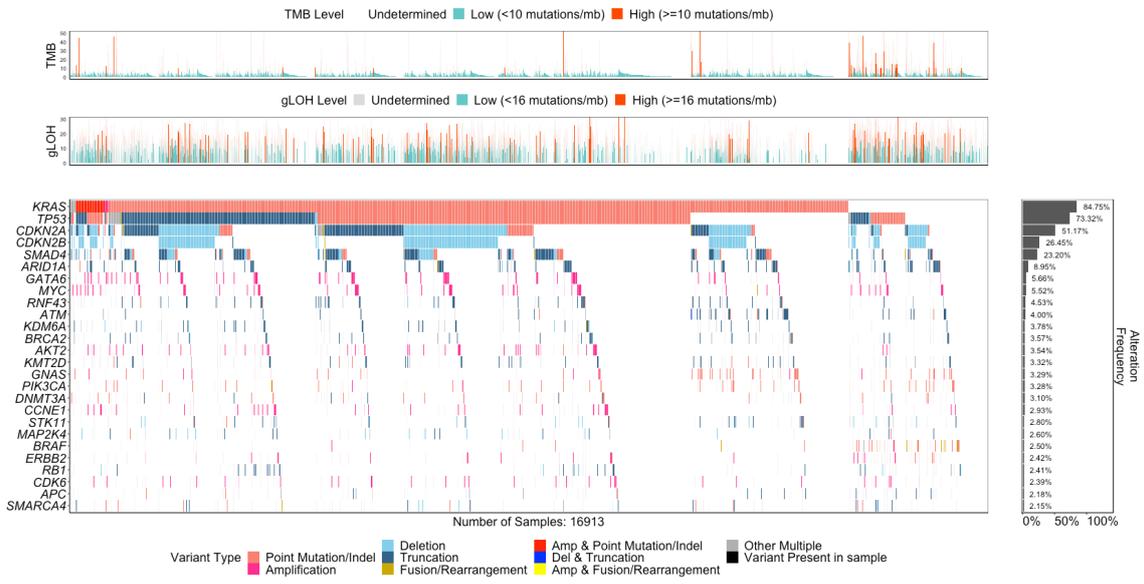


図 1B

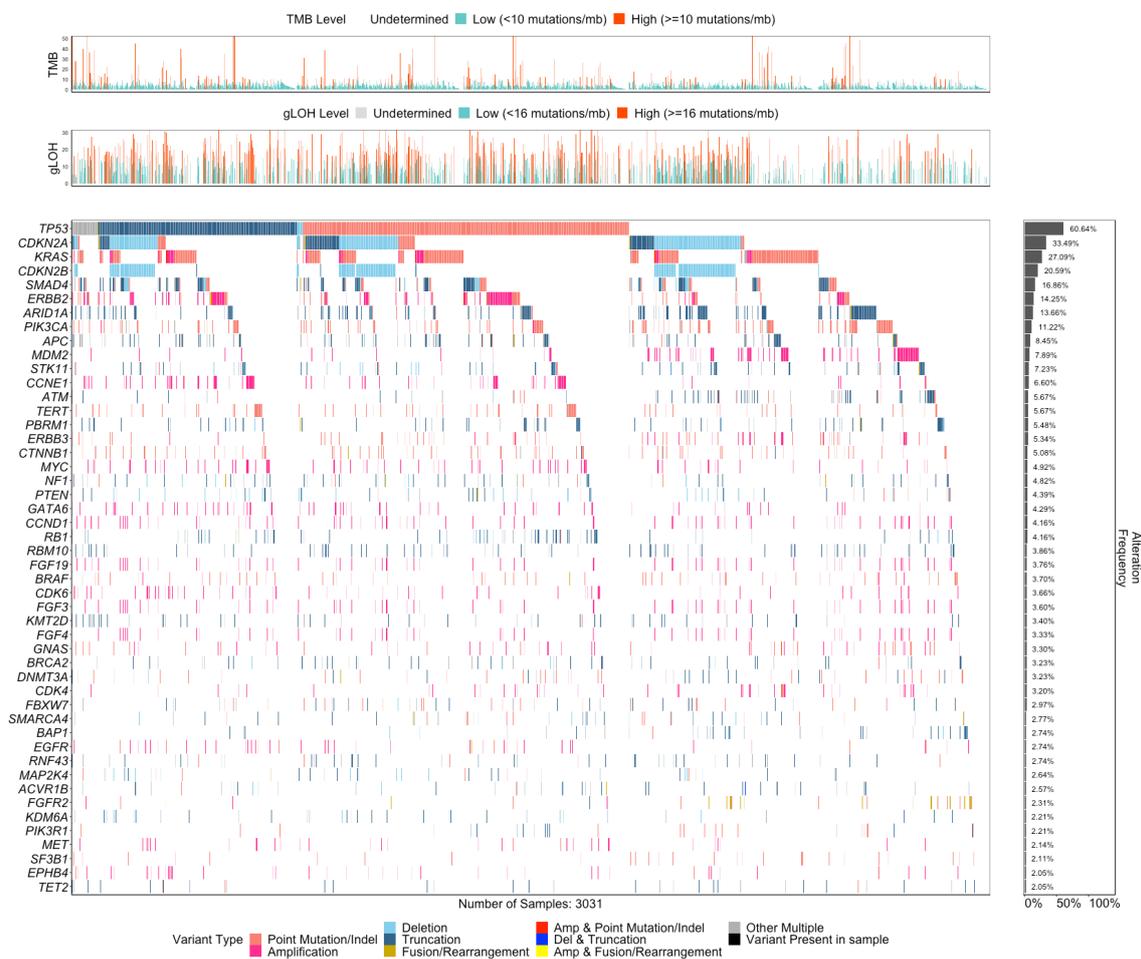


図 1. 進行胆膵癌全体における遺伝子異常

- (A) 膵癌の遺伝子異常。KRAS, TP53, CDKN2A, CDKN2A, SMAD4 のほか、治療標的となり得る遺伝子異常として BRCA1, BRCA2, PIK3CA, KRAS G12C, ERBB2, MDM2, CCNE1, BRAF を認めた。
- (B) 胆道癌の遺伝子異常。TP53, CDKN2A, KRAS, CDKN2B, SMAD4 の遺伝子変異のほか、ERBB2, CCNE1, MDM2 の遺伝子増幅を認めた。

図 2A

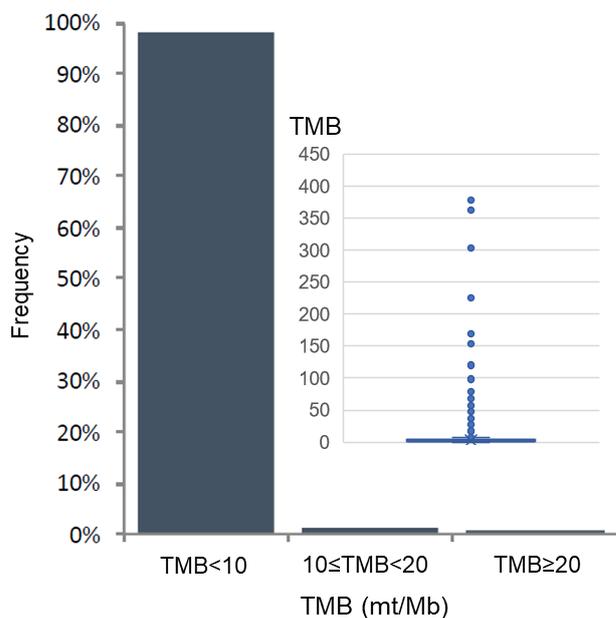


図 2B

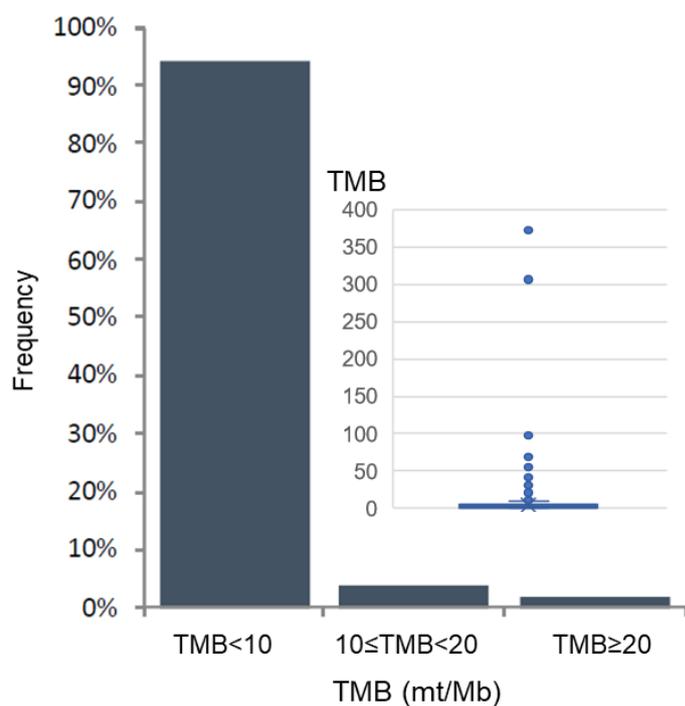


図 2 胆膵癌における腫瘍内変異量 (TMB, tumor mutational burden)

(A) 膵癌、(B) 胆道癌

膵癌では 2.1%、胆道癌では 5.7%に TMB-High を認めた。また、両癌種に 50 mutations/Mb を超える TMB-very High もごく少数に認めた。

図 3

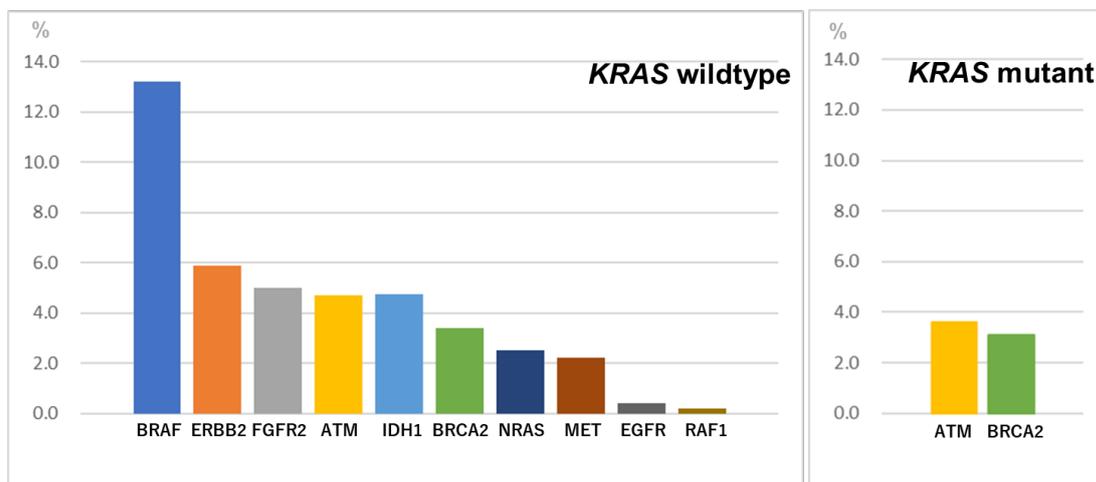


図 3 膵癌の *KRAS* 変異型および野生型それぞれの集団における、治療標的として介入が期待できる遺伝子(actionable な遺伝子)異常

KRAS 野生型の集団では、actionable な遺伝子異常を高頻度に認めた。

図 4A

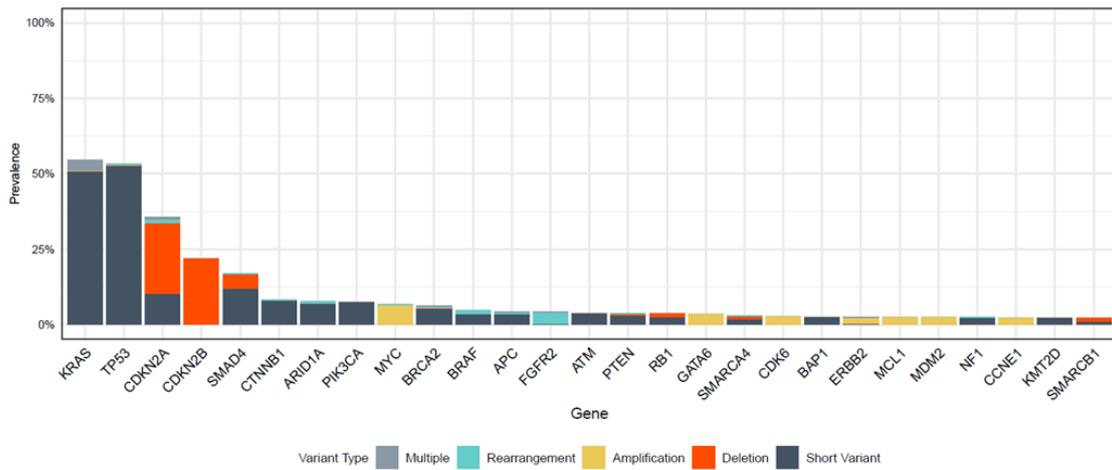


図 4B

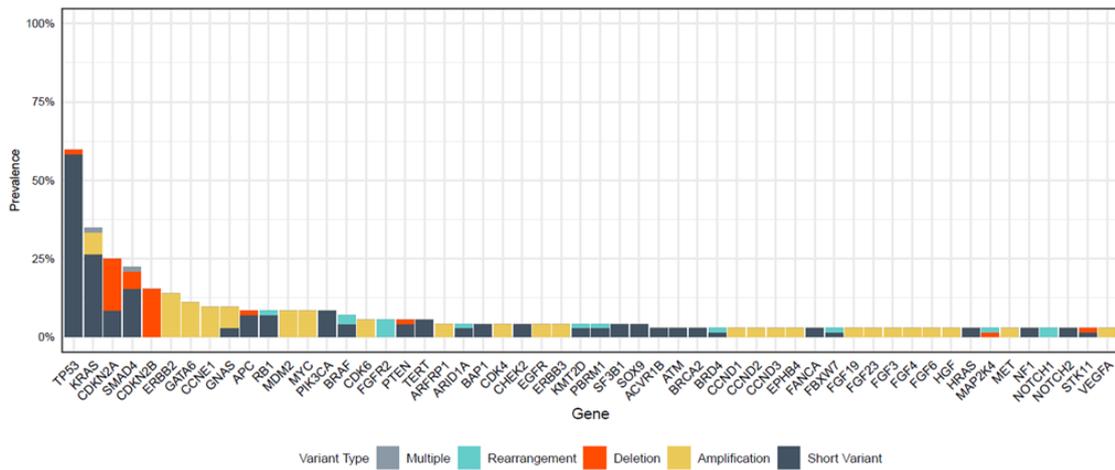


図 4 40 歳未満の胆膵癌における遺伝子異常

(A) 膵癌

KRAS, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4* の変異頻度は 40 歳以上の集団に比較して低頻度の傾向にあり、*FGFR* 遺伝子再構成を 4%に認めた。

(B) 胆道癌

KRAS, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *CDKN2B*, *ERBB2* の遺伝子変異頻度は 40 歳以上の集団に比較して有意に高頻度であった。その他、*GATA6* と *CCNE1* の遺伝子増幅をそれぞれ 11.1%, 9.7%に認め、*BRAF* と *FGFR2* の遺伝子再構成をそれぞれ 2.8%, 5.6%に認めた。