

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	浅 野 尚 文
主 論 文 題 名				
Frequent amplification of receptor tyrosine kinase genes in well-differentiated/ dedifferentiated liposarcoma (高分化/脱分化型脂肪肉腫における受容体型チロシンキナーゼ遺伝子の増幅)				
(内容の要旨)				
<p>高分化型脂肪肉腫 (well-differentiated liposarcoma: WDLPS) 及び脱分化型脂肪肉腫 (dedifferentiated liposarcoma: DDLPS) は、共に<i>MDM2/CDK4</i>遺伝子増幅を特徴とする代表的な脂肪肉腫の亜型である。手術による外科的切除以外有効な治療法は確立しておらず、後腹膜など切除不能部位に発生した場合の予後は極めて不良である。近年、<i>MDM2</i>と<i>CDK4</i>遺伝子を標的とした阻害剤の臨床試験が行われたが、各々単剤による効果は限定的であり、新規治療法の開発が急務である。今回、WDLPS/DDLPSに対して次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行い、新規治療標的の同定を試みた。</p> <p>臨床情報の得られた55例56検体 (WDLPS:19検体、DDLPS:37検体) の新鮮凍結腫瘍組織よりDNAを抽出し、がん関連遺伝子104遺伝子の全エクソン配列を搭載したNCCオンコパネルv3を用いてターゲットシーケンシング解析を行い、新規治療標的と成り得る遺伝子異常を探索した。遺伝子変異は1例あたり1.12個 (WDLPS:1.05個、DDLPS:1.16個) が検出された。短縮型変異やCOSMICデータベースに登録された変異等の機能変化を伴うことが予想される変異が見られたのは6検体 (11%) と非常に少なかった。一方、遺伝子増幅は、主要な既知遺伝子異常である<i>MDM2/CDK4</i>増幅を除いても、30検体 (54%) と比較的多数に検出された。</p> <p>特徴的なのは受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase: RTK) 遺伝子の増幅で、18検体 (32%、WDLPS: 7検体、DDLPS: 11検体) で認められた。反復増幅を認めた<i>DDR2</i>、<i>ERBB3</i>、<i>NTRK1</i>、<i>FGFR3</i>、<i>ROS1</i>の5遺伝子 (17検体) について、定量polymerase chain reaction (PCR) 法でも遺伝子増幅を確認した。また、これらのうち13検体 (76%) で遺伝子発現が実際に亢進していることを定量 reverse transcription PCR (RT-PCR) 法で確認した。さらに、fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH) 法により、DDLPSでは高分化領域より脱分化領域でRTK遺伝子増幅が亢進していることを見出した。これらの結果から、RTK遺伝子増幅はWDLPS/DDLPSの腫瘍の進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。</p> <p>最後に、RTK遺伝子増幅が新規治療標的と成り得るかを検証するため、RTK遺伝子の一つである<i>IGF1R</i>遺伝子の増幅を認めるWDLPS由来の細胞株 (93T449) を用いて阻害剤の効果を検討した。CDK4阻害剤単剤では増殖抑制効果に乏しく、IGF1R阻害剤単剤でも効果は限定的であったが、両阻害剤の併用療法で著明な増殖抑制効果が得られることを確認した。</p> <p>WDLPS/DDLPSの遺伝子異常は、変異は非常に少なく、増幅が比較的多いことが分かった。また、WDLPS/DDLPSの約3割にRTK遺伝子増幅を同定し、細胞株を用いてCDK4阻害剤とRTK阻害剤の併用による相乗効果を確認した。WDLPS/DDLPS患者のうち、RTK遺伝子増幅を認める症例に対しては、CDK4阻害剤と増幅異常を認めるRTK遺伝子の阻害剤の併用療法が有用である可能性が示唆された。</p>				