



小細胞肺がんにおける網羅的遺伝子解析

The genomic landscape of small-cell lung cancer

赤松 弘朗

和歌山県立医科大学医学部呼吸器内科・腫瘍内科助教

はじめに

非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer; NSCLC)においては上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異の発見¹⁾を皮切りに、*EML4-ALK*・*ROSI*・*RET*・*BRAF*など抗がん剤の治療標的となる driver mutation が数多く発見されつつある。これらのうち、いくつかは非常に頻度が少ないため知見の集積が非常に困難であった。しかし、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析に基づいた手法がさまざまな面で身近になったことで、近年では分子生物学的裏付けを有していれば症例報告レベルの知見も重要視されるようになってきた。Georgeらは、こうした状況に取り残されてきた小細胞肺がん(small-cell lung cancer; SCLC)に対して、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス(whole genome sequencing; WGS)を行ったので紹介したい²⁾。

SCLC における WGS²⁾

1. 対象と方法

Georgeらは、I~IV期までのSCLC(多くは未治療例)患者より152例の新鮮凍結標本を採取し、うち110例についてWGSを行った。まず彼らは、SCLCの遺伝学的均一性を評価するために独自の“subclonality score”を作成・検討した。次に、治療標的たりえる遺伝子異常の同定を行った。このうち、①統計学的に有意と考えられる頻度を有するもの、②がん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子の変異が集中する領域(locally clustered mutation)、③splicing・nonsense・frameshiftによる遺伝子異常(damaging genes)、④すでにマウスモデルでその生物学的意義が判明しているもの、⑤COSMICやその他のデータベースからヒトのがんにおいて治療標的となりうるものが判明している変異について検討している。

2. 結果

図1に示すように、SCLCの遺伝学的多様性は肺腺がんに比して約3倍低かった。網羅的解析の結果は図2に示す。先に述

べた①~⑤の手法によって*TP53*・*RBI*・*COL22A1*・*CREBBP*・*PTGFRN*・*FMN2*が重複して同定されている。ほかに興味深いものとして、③で同定された*NOTCH1*の不活性化や⑤で同定された*BRAF*・*KIT*・*PIK3CA*が挙げられる。このうち、*TP53*・*RBI*異常は既報どおり高頻度に確認された一方で、*COL22A1*・*CREBBP*・*FMN2*・*TP73*・*NOTCH1*などこれまであまり報告されていない異常が確認されたことは本研究の成果といえる。なお、*CREBBP*・*EP300*・*TP73*・*RBL1*・*RBL2*・*NOTCH*遺伝子ファミリーの異常はお互いほぼ排他的であったことから、腫瘍原性の高い遺伝子異常である可能性も指摘されている。そのほかに、少数例から得られた知見ながら、以下のような興味深い報告がなされている。*RBI*の異常を認めなかった2例はクロモソリプシス(染色体破砕という、染色体の特定の遺伝子領域で生じる広範な破砕と異常な再修復を指し、初期の腫瘍発生などに関連すると考えられている)を生じていた。2例のうち1例のエクソーム解析データをcircos plotで表記したものが図3になる。ともに3番・11番染色体の間で広範な遺伝子再構成が行われていたが、細胞周期に関するcyclin D1をコードする*CCND1*領域は維持されるとともに*CCND1*の過剰発現が生じていた。Cyclin D1はRB蛋白に対して負の調節を行うことが知られており、これら*RB*遺伝子野生型の腫瘍においては

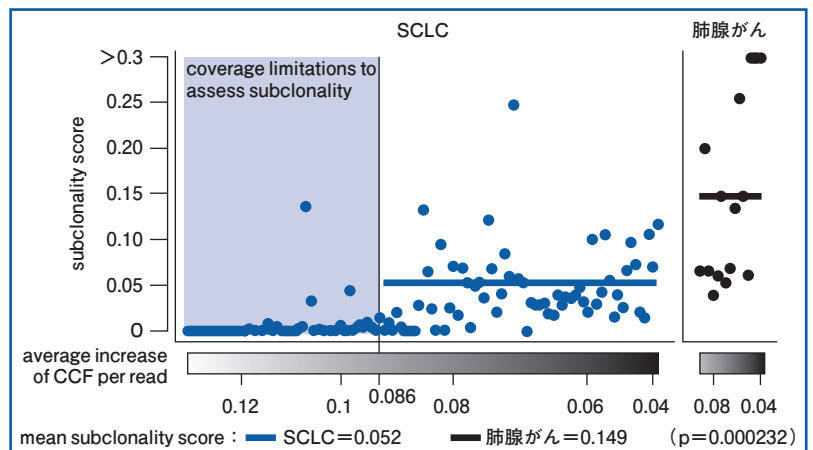


図1 SCLCは肺腺がんに比して遺伝学的な多様性が乏しい(subclonality scoreに基づく検討)
CCF: がん細胞分画

(文献2)より引用