

悪性軟部腫瘍の正確な病理診断と新規治療法開発のための新たなアプローチ



九州大学大学院医学研究院 形態機能病理
小田義直

私たちは、特に病理診断が困難とされています悪性軟部腫瘍の分子生物学的アプローチに基づいた正確な診断と、一歩踏み込んでテーラーメイド医療に対応した分子標的治療を目指した研究を行っており、その研究成果の代表的なものをご紹介します。

●はじめに

臓器や骨組織を除いた組織である軟部組織に発生する悪性腫瘍は悪性軟部腫瘍と呼ばれ、手足以外にも胸腔内、腹腔内、頭頸部など全身に発生します。悪性軟部腫瘍は全悪性腫瘍の1%未満と頻度が低いのに加えて極めて多数の種類があり、その正確な病理診断には難渋することがしばしばあります。その治療方針を決定するにあたって腫瘍の種類と悪性度の病理診断は重要です。近年の分子生物学解析法の発達により悪性軟部腫瘍の病理診断には遺伝子異常を検出する遺伝子診断が極めて有用である一群が存在し、さらにはその分子異常が有用な治療標的となりうるようになってきました。

●病理診断への遺伝子診断の応用

近年、次世代シーケンサーによる解析により様々な良性・悪性腫瘍で染色体転座に対応した新たなキメラ遺伝子が同定されるようになってきました。悪性度が異なるものの細胞形態や組織構築が類似している孤立性線維性腫瘍と軟部血管線維腫はそれぞれ NAB2-STAT6、AHRN-NCOA2 という特徴的なキメラ遺伝子を有しており遺伝子診断によって鑑別が可能です。ユーイング肉腫を含む極めて悪性度の高い小円形細胞肉腫と呼ばれる一群の中に CIC-DUX4 や BCOR-CCNB3 などの新たなキメラ遺伝子を有する腫瘍の一群が存在することも明らかになってきました。私たちは教室に集積された膨大な良性・悪性軟部腫瘍症例についてこれら新たに同定されたキメラ遺伝子に注目し症例の再検討を行い、軟部血管線維腫、CIC-DUX4/BCOR-CCNB3 陽性肉腫における臨床的、組織学的、免疫組織化学的なマーカー発現の特徴を明らかにしました。

類似した細胞形態を呈する小児の悪性腫瘍である軟部悪性ラブドイド腫瘍と類上皮肉腫は SMARCB1 というタンパク質発現が両者とも欠失しており、鑑別が困難なことがあります。私たちは両者において SMARCB1 遺伝子異常の頻度が異なり、その蛋白発現は miR193-5b というマイクロ RNA によって制御されている可能性を見出しました。さらにマイクロ RNA の発現パターン解析により、従来他の腫瘍と診断されていた腫瘍の中に軟部悪性ラブドイド腫瘍に含まれる一群が存在することが明らかとなりました。

後腹膜や腹腔内に発生することの多い脱分化型脂肪肉腫は MDM2 遺伝子増幅が特徴的ですが、後腹膜発生 of 平滑筋肉腫と診断されていた腫瘍の中にも MDM2 遺伝子増幅を示すものが 20%存在し、このような腫瘍は脂肪成分を全く有していないものの、治療の観点からも脱分化型脂肪肉腫として取り扱うのが妥当と思われました。

●悪性度評価

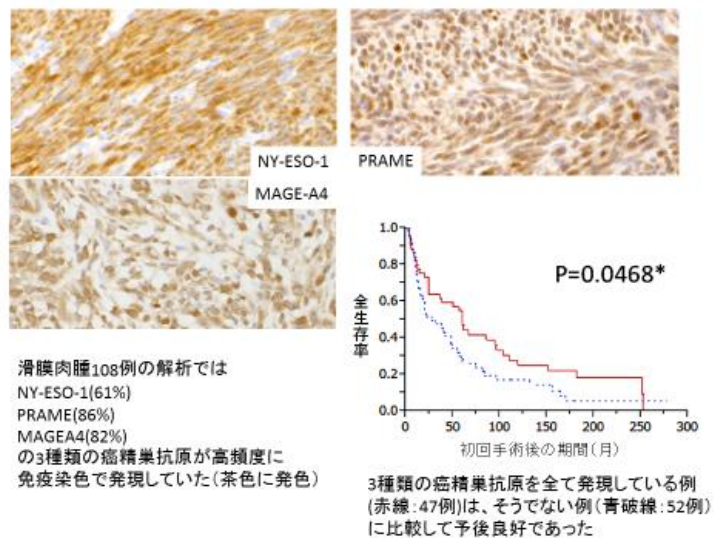
悪性軟部腫瘍の中には癌腫同様に上皮への分化を示すものがあり、その中でも滑膜肉腫および類上皮肉腫では胃がんや大腸がん同様に E-cadherin や dysadherin といった細胞接着にかかわる分子異常が悪性度および予後不良の指標となることを明らかにしました。

粘液型脂肪肉腫および隆起性皮膚線維肉腫では低悪性度成分に加えて高悪性度成分が同時性、異時性に出現するものがあり、その分子異常を解析することは肉腫の悪性化機序の解明につながります。これらの腫瘍においてはがん抑制遺伝子 p53 の異常が悪性化に関与していることが明らかになりました。

さらに良性の神経線維腫から悪性末梢神経鞘腫瘍への悪性転化には p14, p15, p16 の 3 種類のがん抑制遺伝子の不活化が関与しており、その 3 種類全てが不活化している例は悪性度が高いことを明らかにしました。

●治療への応用

種々の悪性腫瘍において Akt/mTOR シグナル伝達系の解析によりある種の悪性腫瘍では mTOR 阻害剤が分子標的薬として有用であることが判明しています。現在、切除不能あるいは転移性悪性軟部肉腫の中には有効な治療法がないものもあり、これらの中で平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、滑膜肉腫、孤立性線維性腫瘍、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫において Akt-mTOR シグナル伝達系が分子標的治療の標的の候補となりうることを明らかにしました。未分化多形肉腫という腫瘍においては HSP90 という分子が Akt-mTOR および MAPK シグナル伝達系双方の活性化に寄与しており HSP90 阻害剤が新たな治療薬となり得ることを示しました。



cDNA microarray という解析法により滑膜肉腫の腫瘍組織で腫瘍細胞の増殖などに関与する FOXM1 遺伝子の発現亢進が認められその発現の程度は悪性度と相関し、細胞株を用いた解析では FOXM1 阻害剤が細胞増殖を抑制し抗がん剤の一種である doxorubicin の効果を増強しました。同様の結果は横紋筋肉腫、平滑筋肉腫および血管肉腫においても観察され、FOXM1 阻害剤は悪性軟部腫瘍の治療薬として有用である可能性を明らかにしました。

近年悪性腫瘍の新たな治療法として免疫療法が注目されていますが、免疫療法のターゲットとなる癌精巢抗原にも着目しました。粘液型脂肪肉腫および滑膜肉腫において cDNA microarray 解析により癌精巢抗原 PRAME、NY-ESO-1、および MAGEA4 という癌精巢抗原がこれらの腫瘍で高発現しており補助的な予後予測因子となることも判明し、これらの分子が免疫療法の標的となりうることを明らかにしました。

希少がんであり、今まで診断と治療において不明瞭な事項が多かった悪性軟部腫瘍の研究に分子生物学的解析法を積極的に導入することにより、新たな腫瘍の概念の確立や、新規治療法開発に繋げてゆきたいと思っています。

第 105 回日本病理学会宿題報告（平成 28 年度日本病理学賞）

「軟部肉腫の病理病態—形態から分子生物学的アプローチへ」