

国立がん研究センター

希少がん

グラント記念
シンポジウム

Grant-in-Aid for Rare Cancer Research

Report

報告書



つなげよう未来への架け橋

～研究・コミュニティ・あなたの思い・私の思い～

く 研究・コミュニティ・あなたの思い・私の思い く

未来への架け橋

つなげよう

国立がん研究センター 希少がんグラント記念シンポジウムとは

国立がん研究センター希少がんセンターでは、患者さんやご家族からの貴重なご寄付を希少がん医療の発展に生かすべく、2021年「希少がんグラント」を創設しました。希少がんグラントでは、希少がんの診断および治療の進歩・発展に貢献する独創的な基礎・臨床研究を医師や研究者などから広く募集し、厳正な選考のうえ、これまでに19の研究課題に研究費の助成を行いました。

その研究成果をより多くの方にご覧いただくことを目的として、2024年11月30日（土）「国立がん研究センター希少がんグラント記念シンポジウム」を開催（場所：国立がん研究センター築地キャンパス研究棟）。研究者と患者会代表がペアを組んで発表を行いました。



このレポート（報告書）を手にとり取ってくださった皆さまへ



希少がん患者さんの思いを受けた希少がんグラントの成果発表では、研究者と患者さんの双方向の思いと熱意が籠った充実した内容の素晴らしい発表がなされました。希少がんの新しい薬や医療の開発には、研究者と患者さんそれぞれの取り組みと熱意により、研究成果の一つ一つを繋げていくことが重要なことだと思います。

その一つの形として、患者会・支援団体の皆さんと当センター希少がんセンターとの協働により開催された、本シンポジウムの概要を広く皆さんと共有できれば幸いです。

国立がん研究センター 理事長
中 釜 齊

国立がん研究センター
希少がんグラント記念シンポジウム
ホームページ





国立がん研究センター 希少がんグラント記念シンポジウム Report

「初めて希少がんセンターの入口に立った時、涙が出ました。『ひとりぼっち』じゃなかったんだって。」

村山 民愛
(頭頸部がん患者と家族の会
Nicotto)

「この10年の軌跡は見ただけで涙が出てきました。私にとって、希少がんセンターとの出会いは奇跡のものがたりの始まりでした。」

橋本 利栄子
(NPO 法人 GISTERS)

Report
目次
Contents

03 国立がん研究センター 希少がんグラント記念シンポジウムとは

このレポート(報告書)を手に取ってくださった皆さまへ 中釜 育(国立がん研究センター理事長)

06 希少がんグラント記念シンポジウム 会場 Report

15 研究概要・成果

- 16 Grant No.1-1 肉腫様もしくは未分化形態を有するがん(Sarcomatoid Carcinoma:SC)の臓器横断的疾患概念確立に向けた検討
小嶋 基寛(国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科)
- 20 Grant No.1-2 診断困難・診断不能な骨軟部腫瘍と脳腫瘍に対するDNAメチル化プロファイルを活用した分類学的研究
吉田 朗彦(国立がん研究センター中央病院 病理診断科)
- 24 Grant No.1-3 気管原発腺様嚢胞がんに対する陽子線治療の確立とゲノム変異の検討
平田 秀成(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)
- 28 Grant No.1-4 悪性骨軟部腫瘍患者のQuality of lifeの実態把握および関連要因に関する多施設共同研究
沖田 祐介(国立がん研究センター中央病院 リハビリテーション室)
- 32 Grant No.1-5 未成年の子どもを持つ希少がん患者におけるオンラインピアサポートグループ参加による心理社会的効果を検証する前向き観察研究
小杉 和博(筑波大学附属病院 緩和支援治療科)
- 36 Grant No.1-6 オルガノイド・スフェロイド培養を用いた卵巣明細胞がんに対する治療開発
小島 勇貴(国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)
- 40 Grant No.1-7 AYA世代および壮年世代の悪性脳腫瘍における新規治療標的探索
高橋 雅道(東海大学医学部 脳神経外科)

- 44 Grant No.2-1 肺肉腫様癌に対する免疫療法開発の基盤研究
板橋 耕太(国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫トランスレーションリサーチ分野)
- 48 Grant No.2-2 シングルセルマルチオームとマルチサンプリングを用いた膠芽腫の腫瘍内多様性と進展形式の解明
鈴木 啓道(国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野)
- 52 Grant No.2-3 MDM2増幅末梢発生軟部肉腫(MDM2-amplified soft tissue peripheral sarcoma: MSPS)の病態解明および診断治療標的の開発～MSPSは脱分化型脂肪肉腫と同一疾患であるのか否か?～
小林 英介(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)
- 56 Grant No.2-4 副腎皮質がんにおけるWnt/ β カテニン経路異常を同定する最適なバイオマーカーの確立と免疫微小環境との関連の検討
米盛 勸(国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)
- 60 Grant No.2-5 血管肉腫の免疫学的プロファイリングと新規治療戦略の確立
奥村 元紀(国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫トランスレーションリサーチ分野)
- 64 Grant No.2-6 肝がんの肉腫様変化に関わるゲノム異常解明を目指した基盤構築
森末 遼(Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital)
- 68 Grant No.2-7 治療晩期障害として放射線性顎骨壊死を発症し、治療や生活に問題を抱える頭頸部がん患者の後ろ向きコホート研究
八岡 和歌子(国立がん研究センター中央病院 歯科)
- 72 Grant No.2-8 Ewing肉腫の二次変異の臨床的意義に関する国際共同研究
小倉 浩一(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)
- 76 Grant No.2-9 超希少がんに対する戦略的新規治療薬開発:抗体抗がん剤複合体開発を中心に
中谷 文彦(国立がん研究センター東病院 骨軟部腫瘍科)
- 80 Grant No.2-10 悪性ラブドイド腫瘍における新規創薬標的EZH1/2の発現制御機構の解明
北林 一生(藤田医科大学 橋渡し研究シーズ探索センター/腫瘍医学研究センター)
- 84 Grant No.2-11 GISTのバイオロジー評価と適切な治療選択のためのレジストリー研究
内藤 陽一(国立がん研究センター東病院 総合内科)
- 88 Grant No.2-12 希少がん患者の医療情報ニーズ検索および患者会支援団体との連携・協働を通じた希少がんの情報提供手段に関する研究
加藤 陽子(国立がん研究センター 希少がんセンター)

92 アンケート集計結果

94 あとがき「シンポジウムを終えて」

加藤 陽子、川井 章(国立がん研究センター 希少がんセンター)

付録

「希少がんセンター10年の軌跡」

「『希少がんセンター10年の軌跡』の制作中に感じたのは、医療者の“裏のがんばり”でした。医療って温かいのだなあ、と。」

木ロ マリ
(がんフォト*がんストーリー)

希少がんグラント記念シンポジウム 会場 Report

一般社団法人 神奈川県がん患者団体
連合会と NPO 法人 GISTERS の
皆さんにご協力いただきました！



希少がんセンターと患者会・支援団体との連携・協働により開催された今回のシンポジウム。会場には、患者さんやご家族、患者会・支援団体、医療関係者、企業・行政・メディア関係者など総勢 278 名が訪れ、熱気に満ちた素晴らしいシンポジウムとなりました。



第1部

オープニング & 研究発表 (ステージ)

ステージでの研究発表は4演題。研究者(医療者)代表と患者会代表がペアを組んで発表するというまれに見る形で行われ、来場者から高い評価をいただきました。



開会挨拶

国立がん研究センター
中央病院 病院長
瀬戸 泰之



来賓挨拶

国立がん研究センター
名誉総長
堀田 知光



国立がん研究センター希少がんグラントとは

国立がん研究センター 希少がんセンター長
川井 章



総合司会

NPO 法人 GISTERS
橋本 利栄子



①「希少がんの皆さまにお薬が届くことを願って総合司会を務めました。」

②「脳腫瘍の研究と患者さんの声をつなぐ橋渡しとなり、研究の力を患者さんの切実な想いに生かしていきましょう。」

ガテリエ・ローリン (NPO 法人 脳腫瘍ネットワーク)



③「臓器を越えた研究の光が、希少がん患者の未来を静かに、でも力強く照らしていると感じました。」

三宅 宗靖 (頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto)

④「限られた時間で、会の活動と肉腫を取り巻く課題が伝わるよう発表しました。」

志村 敬彬 (肉腫 (サルコーマ) の会 たんぼぼ)

⑤「希少がんセンターに支えられた10年に感謝しつつ、未来に向けた研究発表に感銘を受けながら司会しました。」

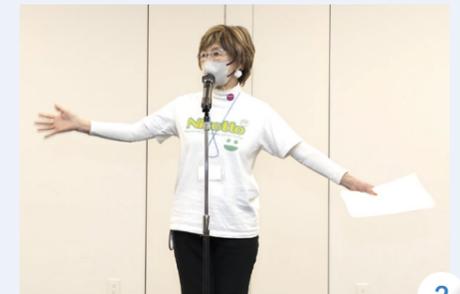
多和田 奈津子 (一般社団法人 グループ・ネクサス・ジャパン)



クロージング & 表彰式



表彰式では8つの賞を選出・表彰。総司会、表彰の介添役、一部の賞の授与は、患者会の皆さんが務めてくださいました。
 ※そのほかの受賞者は、本誌 P15 ~ 91「研究概要・成果」をご覧ください。



最優秀賞（理事長賞）

研究テーマ：肺肉腫様癌に対する免疫療法開発の基盤研究
 研究者代表：板橋 耕太
 （国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫トランスレーショナルリサーチ分野）



- ②「第2部会場は希少がんグラント記念シンポジウムのテーマがあふれ出し、参加者全員に最高の思い出をくれました！」
 総司会 福智 木蘭（頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto）
- ③「患者・家族・医療者、一人ひとりの想い、そして、私たちの未来へとつながる架け橋をありがとうございます。」
 賞の授与者 高橋 智子（一般社団法人 キャンサーペアレンツ）
- ④「多くの医療者の方々に表彰状をお渡しする介添え役として参加させていただき、とてもうれしかったです。」
 介添役 小島 貴子（頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto）



講評	来賓挨拶	来賓挨拶	患者会代表挨拶	閉会挨拶
国立がん研究センター理事長 中釜 斉	国立がん研究センター名誉総長 垣添 忠生	大阪国際がんセンター総長 松浦 成昭	一般社団法人 全国がん患者団体連合会理事長 天野 慎介	国立がん研究センター東病院 病院長 土井 俊彦

第2部 研究発表 （ポスター・スピーチ）



研究成果や今後の展望をまとめた全19研究のポスターと、研究者の思いや人となりわかるパネルを掲示。研究者（医療者）代表が研究成果と今後の展望を発表し、ディスカッションを行いました。ファシリテーターは医療者と患者会代表のペアで務めました。



①「口腔がんになってから大勢の前で話すのは初めてでした。先生方の名前や演題が正しく伝わるように滑舌に気をつけました。」
 小堤 麻規子（頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto）

「希少がん みんなで相談 Q&A ~あなたの『なんでだろう?』が『つながり』の架け橋へ~」を会場の7カ所に設置。来場者の皆さんに、質問カードに記入・投函してもらいました。

※高橋 智子（一般社団法人 キャンサーペアレンツ）、加藤 陽子・後藤 悌（国立がん研究センター 希少がんセンター）が共同で企画しました。

研究については、本誌 P15 ~ 91 「研究概要・成果」またはホームページをご覧ください。

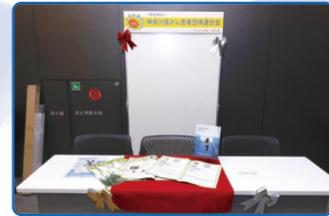
患者会・支援団体、 医療機関、企業ブース

全 24 団体

会場には、患者会・支援団体、医療機関、企業、全 24 団体がブースを出展。発表の合間には多くの参加者が訪れ、活気に満ちていました。

(団体名は五十音順)

患者会・支援団体



1 一般社団法人 神奈川県がん患者団体連合会



2 一般社団法人 キャンサーペアレンツ



3 一般社団法人 グループ・ネクサス・ジャパン



4 一般社団法人 日本希少がん患者会ネットワーク



5 NPO法人 がん患者団体支援機構



6 NPO法人 ゴールドリボン・ネットワーク



7 NPO法人 GISTERS



8 NPO法人 中皮腫サポートキャラバン隊



9 NPO法人 脳腫瘍ネットワーク



10 NPO法人 Mission ARM Japan



11 がんフォト*がnstoryー



12 がんフォト*がnstoryー × 一般社団法人 日本希少がん患者会ネットワーク



13 「すくすく」網膜芽細胞腫の家族の会



14 中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会



15 頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto



16 肉腫(サルコーマ)の会 たんぼぼ



17 メラノーマ患者会 [Over The Rainbow]



18 国立がん研究センター中央病院 MASTER KEY プロジェクト

企業



19 株式会社 アートネイチャー



20 株式会社 ホリデー商店



21 株式会社 メディリード



22 金原出版 株式会社



23 猫舌堂 (株式会社 michiteku)



24 BAN ホテル 築地銀座

「情報が少なく治療方法も十分な選択肢のない希少がん。私たちに少しでも多くの光を、希望を、進歩を。」

吉井 寿美 (頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto)

希少がんグラント記念シンポジウム版

LAVENDER RING × 希少がんセンター ポスター展

シンポジウムの一角では『LAVENDER RING
MAKEUP & PHOTOS WITH SMILES』の
ポスター展を実施。がんサバイバー（患者・経験者）
42名の笑顔のポスターと、そのサポーターである
医師2名が綴ったメッセージを展示しました。

※ 堀内 玲子（NPO 法人 GISTERS）、村山 民愛（頭頸部がん患者と家族の
会 Nicotto）、西村 昌史（がんサバイバー）、後藤 美恵子（NPO 法人 希
望の会）、後藤 悌（国立がん研究センター 希少がんセンター）が共同で企
画し、LAVENDER RING 事務局の皆さんにもご協力いただきました。



「企画にお誘いいただきました事、とても
うれしく、感謝の気持ちでいっぱいです。
一人一人のお写真を大切に掲示なが
ら、片付けながら……あの頃、あの時の
仲間、あの時の自分の気持ちにも逢えま
した。」

堀内 玲子
(NPO 法人 GISTERS)

「ラベンダーリングについてご存じの方が
多く、自分や友人のポスターを探して、
今の自分と比較したり友人と撮ったり。ま
た「あの時は○○○だったのよ」と、
当時の心境や撮影時の思い出を話され
ていました。」

西村 昌史
(がんサバイバー)



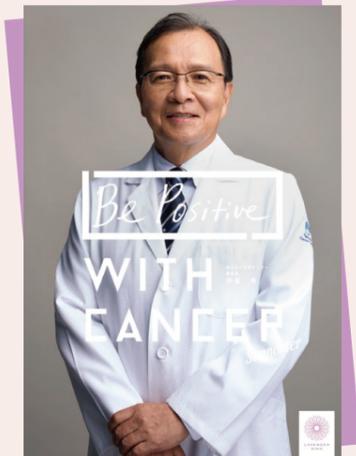
日本では2人に1人が一生のうちに一度は「がん」になると言われてい
ます。あなたやご家族、友人、大切な人が、がんに関わることになるかもし
れません。

がんは身近な病気です。

がんには怖いイメージがあるかもしれませんが、皆様の周りにはがんの
治療を終えられた方や、治療を受けながらも自分らしく生活する患者さん・
サバイバーと共に寄り添う方々がたくさんおられます。

LAVENDER RING ポスター展では、がん患者さん・がんサバイバー
の皆さんの素敵な笑顔を皆さんと共有できればと思います。

ご自身やご家族、大切な人を思い浮かべながら、是非ご覧ください。



国立がん研究センター理事長
中金 斉



国立がん研究センター 希少がんセンター/
中央病院 呼吸器内科 外来医長
後藤 悌

LAVENDER RING が、がん患者さんやそのご家族、友人に笑顔と希
望を届ける温かい輪として、多くの人々を結び支え合う場を築いていくことを
心から応援しています。

患者さんの笑顔をこのような形で見ることは、医療に携わる者
として本当に嬉しいことです。この輪が東京から日本各地、そして海外へと
広がり、より多くの方々に笑顔と希望が届けられる姿は素晴らしく、胸が熱
くなります。

一人でも多くの皆様に、この温かい笑顔が届き、支え合いの心が繋がる
未来を願っています。

これからもこの素晴らしい活動がさらに広がり、多くの人々を照らす力とな
ることを心から期待しています。

フотスポット・
おもてなしコーナー・
情報コーナー

来場の記念にパシヤリ

「希少がんセンターの患者への
応援を実感し、希少がんセンターがあることに感謝しています。」
田中 里恵子（頭頸部がん患者と家族の会 Nicotto）



希子(まれこ)と一緒に
記念撮影!



来場記念のフотスポットとおもてなしコー
ナーは、患者会の方々のアイデアをとりい
れた新しい試みでした。



おもてなしコーナー

情報コーナー

患者会・支援団体、医療機関、企業など 70 団体以上のチラシ、
冊子などを設置しました。

情報コーナー出展団体（五十音順）

【患者会・支援団体】

- ▶一般社団法人 CancerX
- ▶一般社団法人 食道がんサバイバースシェアリングス
- ▶一般社団法人 ピアリング
- ▶NPO 法人 愛媛がんサポート おれんじの会
- ▶NPO 法人 がんノート
- ▶NPO 法人 希望の会
- ▶NPO 法人 キャンサーネットジャパン
- ▶NPO 法人 日本がんサバイバースネットワーク
- ▶NPO 法人 ビュースマイルスタジオ
- ▶NPO 法人 マギーズ東京
- ▶がんを経験した女性のコミュニティ Colorful Ribbons
- ▶胸腺腫・胸腺がん患者会 ふたつば
- ▶公益財団法人 世田谷区保健センター
- ▶公益財団法人 日本対がん協会
- ▶国立がん研究センター 中央病院 乳がん患者会 メイブル ピア
- ▶しまうまねっと
- ▶若年がん患者会 ローズマリー

▶神経芽腫の会

▶乳房外バジェット病患者会【シェスタ会】

ほか、一般社団法人 全国がん患者団体連合会 加盟団体など

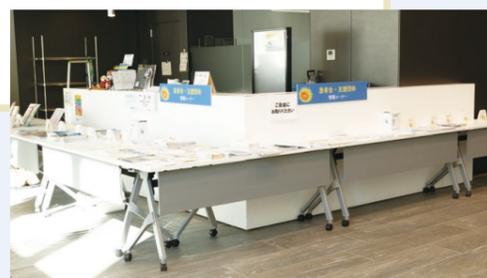
【医療機関】

- ▶北海道大学病院 腫瘍センター（※）
- ▶東北大学病院 がん診療相談室（がん相談支援センター）（※）
- ▶名古屋大学医学部附属病院 希少がんセンター（※）
- ▶大阪国際がんセンター 希少がんセンター（※）
- ▶岡山大学病院 希少がんセンター（※）
- ▶九州大学病院 希少がんセンター（※）
- ▶国立がん研究センター 中央病院・東病院監修 動画とテキストで学べる！
がんの解説
- ▶国立がん研究センター東病院 SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN
がん患者・市民参画プラットフォーム「Fairy's」
- ▶筑波大学附属病院 総合がん診療センター
- ▶独立行政法人 地域医療機能推進機構 大阪病院

【企業】

- ▶キュービー株式会社
など

（※）希少がんホットライン設置病院



研究概要・成果



希少がんグラント 1

2021年4月より開始。
寄付者のご意思である「希少ながん、または希少
ではないが希少な症例」における

- 1 病理やメカニズムの解明
- 2 早期の的確な診断
- 3 有効な治療の確立に資する研究
の7課題に研究費を助成しました。

希少がんグラント 2

2021年12月より開始。
寄付者のご意思である「希少がん研究・医療を
一層推進するための研究」の12課題に研究費を
助成しました。

本誌は、ホームページにて
PDFを公開予定です。
ページを拡大して閲覧できます
ので、ぜひご利用ください。



Grant no. 1

- 1 小嶋 基寛
- 2 吉田 朗彦
- 3 平田 秀成
- 4 沖田 祐介
- 5 小杉 和博
- 6 小島 勇貴
- 7 高橋 雅道

Grant no. 2

- 1 板橋 耕太
- 2 鈴木 啓道
- 3 小林 英介
- 4 米盛 勸
- 5 奥村 元紀
- 6 森末 遼
- 7 八岡 和歌子
- 8 小倉 浩一
- 9 中谷 文彦
- 10 北林 一生
- 11 内藤 陽一
- 12 加藤 陽子

＝受賞者

肉腫様もしくは未分化形態を有するがん (Sarcomatoid Carcinoma:SC) の 臓器横断的疾患概念確立に向けた検討

小嶋 基寛 Motohiro Kojima
(国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科)

研究概要

希少がんには、臓器横断的に生じ、病理形態学的、生物学的共通性を有するにも関わらず、発生臓器間で名称統一されていないものがある。このような腫瘍は概念を統一することで、共通した発生メカニズムが解明され、臓器横断的な治療標準化が可能となる。下記に具体例を挙げる。

がんは、稀に紡錘形、多形性、多核細胞成分を伴う。我々はこの特徴を有するがんを Cancer with sarcomatoid or undifferentiated morphology (CSU)と定義する。現状 CSU は、子宮では癌肉腫、膵臓は多形癌、肝臓では低分化肝癌に分類されており、病理形態学的に臓器横断的な共通性があり、希少で予後が悪いにもかかわらず、発生臓器ごとで臨床研究が行われている。臓器横断的な CSU の概念が確立すると、それらに共通した性質を標的とした治療法開発を臓器横断的に行うことが可能となる。我々の研究の目的は CSU の概念確立であり、本研究では CSU の生物学

的共通性を臓器横断的に抽出し、標準的な病理分類の構築を目指すことである。

本研究で我々は肝 CSU の免疫環境が hot で PDL-1 発現が高く、予後不良である事を示した。また、この特徴は発生臓器を越えて CSU に共通することを示した。この発見を機に、科学研究費補助金などの公的研究費の獲得に成功した。現在も、膵 CSU におけるシングルセル解析など、新しい知見の報告を準備している。また、これらを示す過程で、当院で経験した 100 例を越える CSU 症例の蓄積がなされ、ゲノムや発現の解析が可能となった。さらに、CSU の PDX や細胞株の樹立にも成功し、CSU の概念確立や治療法開発に対する様々なアプローチが可能となりつつある。

本研究の概要はがんの世界標準的な組織分類を記載する WHO Blue Book 第 6 版の編集者会議でも取上げられ、今後、紡錘形、多形性、多核細胞成分を伴うがんは臓器横断的に CSU の概念の下で分類され、その生物像の研究や標

準的治療法開発が行われる可能性がある。

本研究では、希少がんグラントが開催するシンポジウムや Meet the expert など患者様のみならず、婦人腫瘍科など、国立がん研究センター内の研究者との交流も促進された。今後、さらなる研究の発展が期待できると考えている。



研究の成果

〈論文発表〉

1. Morisue R, Kojima M, et al, Common clinicopathological and immunological features of sarcomatoid carcinoma across organs: A histomorphology-based cross-organ study. Int J Cancer. 2023;153:1997-2010.
2. Morisue R, Kojima M, et al, Sarcomatoid hepatocellular carcinoma is distinct from ordinary hepatocellular carcinoma: Clinicopathologic, transcriptomic and immunologic analyses. Int J Cancer. 2021;149:546-560.

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 1 - 2



吉田 朗彦 よしだ あきひこ

国立がん研究センター中央病院
病理診断科 / 希少がんセンター 病理医

Personal Data

Age : ⑥

星座 : ⑥

家族 : ⑥

出身地 : 佐賀県佐賀市

病理医歴 : 21年



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

希少がんの「診断できない…
難しい…」を減らすための
研究をしました。

希少がん Grant No. 1-2 わたしの研究

診断困難・診断不能な骨軟部腫瘍と脳腫瘍に対する
DNAメチル化プロファイルを活用した分類学的研究

できるだけ
正確な診断を
届けられるように
がんばっています

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

本を読むのがわりと好きなほう
です。



Grant No. 1-2

診断困難・診断不能な骨軟部腫瘍と脳腫瘍に対する DNA メチル化プロファイルを活用した分類学的研究

研究背景

- 骨軟部腫瘍や脳腫瘍はまれであり、種類が多い。
- 臨床像に加え、組織像、免疫染色、遺伝子異常をもとにして、病理診断を行っているが、診断(分類)がどうしても難しい腫瘍がある。
- 腫瘍を分類できないと、医療者も患者さんも、治療法や受診頻度などが決められず、診療がスムーズに進まず、大きな問題である。
- 組織像、免疫染色、遺伝子異常に並ぶ、腫瘍の4つ目の特徴として、DNAメチル化パターンが注目されている。



- DNAメチル化パターンは腫瘍の分化や、発生源細胞を反映するという。
- 腫瘍の種類ごとにDNAメチル化パターンが異なることが多い。
⇒ 腫瘍の分類に役立つ可能性

目的

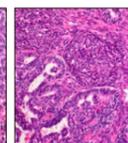
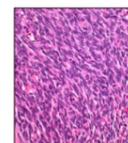
- 骨軟部腫瘍と脳腫瘍における診断不能・診断困難例を対象とし、組織像、免疫染色、遺伝子解析に加えて、DNAメチル化解析を行うことで、そうした腫瘍の分類を明らかにする。

方法

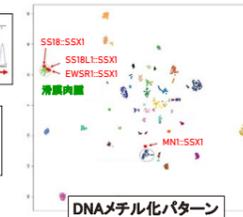
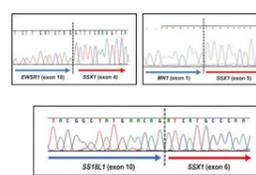
- これまで研究代表者が病理診断してきた骨軟部や脳の腫瘍のうち、診断が難しく、分類がはっきりしなかった腫瘍について、臨床像、組織像、免疫染色、遺伝子異常を詳細に解析した。
- 加えてDNAメチル化解析を行い、それぞれの腫瘍のDNAメチル化パターンを、すでに診断のはっきりしている骨軟部腫瘍や脳腫瘍の公開データと一緒に調べることで、どの腫瘍型のDNAメチル化パターンに最も合致するか検討した。

結果・考察

滑膜肉腫にはSS18::SSX融合以外にも、
EWSR1::SSX1など稀な融合がある。
(Yoshida, et al. Mod Pathol. 2022)



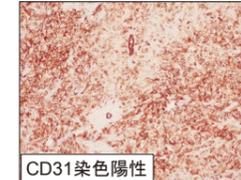
- 滑膜肉腫の組織像を示す99例のうち、94例でSS18::SSX融合あり。残り5例ではEWSR1::SSX1(3例)、MNI::SSX1(1例)、SS18L1::SSX1(1例)を検出。
- DNAメチル化解析で、EWSR1::SSX1やSS18L1::SSX1陽性例もSS18::SSX陽性例と同じく、滑膜肉腫に合致した。



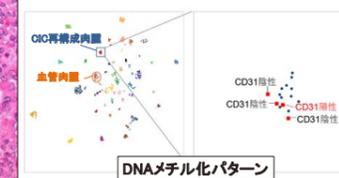
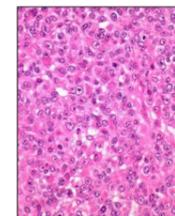
DNAメチル化パターン

CIC遺伝子融合とCD31発現のある肉腫は、
血管肉腫ではなくCIC再構成肉腫に属する。
(Kojima, et al. Mod Pathol. 2022)

- CIC遺伝子融合のある肉腫30例中、9例がCD31免疫染色で陽性。
- CD31陽性群と陰性群を比較すると、組織像や(CD31以外の)免疫染色に明らかな差はなかった。
- DNAメチル化解析で、CD31陽性例はCD31陰性例と同じく、(血管肉腫ではなく)CIC再構成肉腫に合致した。

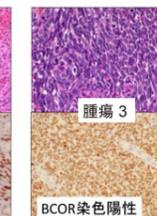
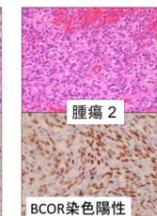
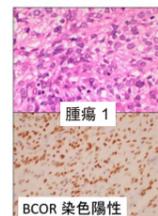


CD31染色陽性



DNAメチル化パターン

KDM2B遺伝子融合のある肉腫は
BCOR遺伝子異常のある肉腫と
同じグループに属する。(Motoi, et al. Mod Pathol. 2023)



腫瘍 1
BCOR 染色陽性

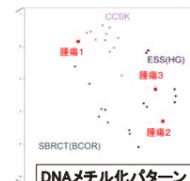
腫瘍 2
BCOR 染色陽性

腫瘍 3
BCOR 染色陽性

KDM2B::NUTM2B

KDM2B::CREBBP

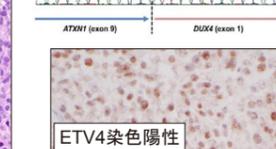
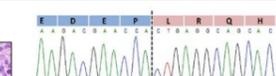
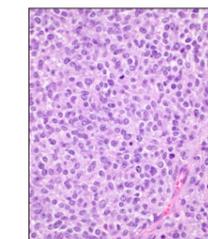
KDM2B::DUX4



- KDM2B遺伝子融合のある肉腫は3例とも、BCOR遺伝子異常のある肉腫と同じ組織像や免疫染色像を示した。
- DNAメチル化解析で、KDM2B遺伝子異常のある肉腫は、BCOR遺伝子異常のある肉腫と同じパターンを示した。

DNAメチル化パターン

ATXN1::DUX4融合のある脳腫瘍は、
CIC再構成肉腫と同じグループに属する。
(Satomi, et al. Genes Chromosomes Cancer 2022)



ETV4染色陽性

- ATXN1::DUX4融合のある脳腫瘍は、CIC再構成肉腫と同じ組織像や免疫染色像を示した。
- DNAメチル化解析で、ATXN1::DUX4融合のある脳腫瘍は、CIC再構成肉腫と同じパターンを示した。

DNAメチル化パターン

結論・展望

- 組織像、免疫染色、遺伝子異常をすべて分類の難しかった骨軟部や脳の腫瘍に対して、4つ目の特徴としてDNAメチル化パターンを使うことで、分類をより明確にすることができた。
- 分類できない腫瘍が減らせると、腫瘍のタイプに合った適切な治療をより多くの患者さんに早く届けることができる。
- 同様の手法は、骨軟部や脳の他の腫瘍型だけでなく、他の希少がんの研究にも拡大することができ、診断上で問題となる特定の文脈を選んで研究を進めれば、早く正確な病理診断につながると考えられる。

謝辞

- 研究チームメンバーの先生方
【市村幸一先生、市川仁先生、川井章先生、成田善孝先生、里見介史先生】
- それぞれの論文で御指導・御協力をいただいた先生方
- 研究に参加して下さった患者の皆さま
- 希少がんグラントを応援して下さった皆さま

診断困難・診断不能な骨軟部腫瘍と脳腫瘍に対するDNAメチル化プロファイルを活用した分類学的研究

吉田 朗彦 Akihiko Yoshida

(国立がん研究センター中央病院 病理診断科 / 希少がんセンター 医長)

市川 仁 Hitoshi Ichikawa

(国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究センター 臨床ゲノム解析部門)

市村 幸一 Koichi Ichimura

(杏林大学 医学部病理学教室・国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野 外来研究員)

川井 章 Akira Kawai

(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 / 希少がんセンター)

里見 介史 Kaishi Satomi

(杏林大学 医学部病理学教室・国立がん研究センター中央病院 病理診断科 外来研究員)

成田 善孝 Yoshitaka Narita

(国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 / 希少がんセンター)

研究概要

〈研究の目的〉

骨軟部腫瘍や脳腫瘍はまれであり、種類が多い。臨床像に加え、組織像、免疫染色、遺伝子異常にもとづいて、病理診断を行っているが、診断(分類)が難しい腫瘍がある。腫瘍を分類できないと、医療者も患者さんも、治療方針や受診頻度などが決められず、診療がスムーズに進まず、大きな問題である。近年、組織像、免疫染色、遺伝子異常に並ぶ、腫瘍の4つ目の特徴として、DNAメチル化パターンが注目されている。DNAメチル化パターンは腫瘍の分化や、発生起源細胞を反映するとされ、腫瘍の種類ごとにDNAメチル化パターンが違うことが多いため、腫瘍の分類に有用ではないかと期待されている。

〈研究の方法〉

本研究では、これまで研究代表

者が病理診断してきた骨軟部や脳の腫瘍のうち、診断が難しく分類がはっきりしなかった腫瘍や、非典型的な形質や遺伝子異常を示したため診断に時間のかかった腫瘍について、臨床像、組織像、免疫染色、遺伝子異常を詳細に解析した。これに加えてDNAメチル化解析を行い、それぞれの腫瘍のDNAメチル化パターンを、すでに診断のはっきりしている骨軟部腫瘍や脳腫瘍の公開データと一緒に調べることで、どの腫瘍型のDNAメチル化パターンに最も合致するか検討し、そうした腫瘍の分類に有用な新たな知見の獲得を目指した。

〈結果と考察〉

まず、すでに知られた形質と新しい遺伝子異常の組み合わせを有する腫瘍の分類においてDNAメチル化解析を活用した。例えばSS18遺伝子再構成がないために診断に

苦慮した滑膜肉腫において、EWSR1::SSX1など新規の遺伝子融合を複数例で発見した。こうした腫瘍は、形質のみならずDNAメチル化解析でも滑膜肉腫に合致することがわかり、SS18以外の遺伝子の融合が滑膜肉腫において存在することを示すことで、この腫瘍型の遺伝子的背景がこれまで考えられていたより広いことを明らかにした。また、ATXN1::DUX4を有する脳腫瘍が、組織像、免疫形質、DNAメチル化パターンともにCIC再構成肉腫に合致することを示し、CIC以外の遺伝子の異常でもCIC再構成肉腫と同様の形質が現れることを明らかにすることで、CIC再構成肉腫の概念を拡張する必要性について提案した。同様に、KDM2B融合遺伝子を有する軟部肉腫が、組織像、免疫形質、DNAメチル化パターンともにBCOR遺伝子異常を有する肉腫に合致することを示し、BCOR以外

の遺伝子の異常でもBCOR肉腫と同様の形質が現れることを明らかにすることで、BCOR肉腫の概念を拡張する必要性について提案した。

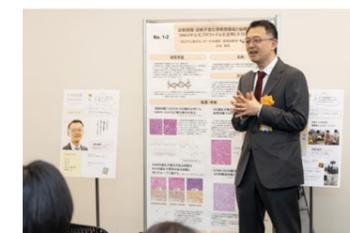
次に、既に知られている遺伝子異常と新しい形質の組み合わせを有する腫瘍においても、DNAメチル化解析を活用して診断の明確化を試みた。例えばCIC::DUX4を有する肉腫の一部には免疫染色で血管内皮マーカー(ERGやCD31)陽性となる小群が存在し、CIC再構成肉腫なのか血管肉腫なのか診断の難しいことがあったが、今回、臨床病理像やDNAメチル化状態の解析を通して、これらは血管肉腫ではなくCIC再構成肉腫と分類したほうがよいことを示した。また、NR4A3融合を有する肉腫の一部にはケラチン染色陽性で線維化を伴う非典型的な小群が存在するが、同様の解析から、これらは軟部筋上皮腫ではなく骨外性粘液型軟骨肉

腫と分類したほうがよいことを示した。さらにMN1::BEND2を有する軟部肉腫やZFTA::RELAを有する脂肪肉腫を発見し、こうした腫瘍の形質やDNAメチル化パターンが、既知の肉腫と同じ遺伝子融合を有する脳腫瘍などには合致しないことを示すことで、新規腫瘍型の可能性があることを提唱した。

最後に、DNAメチル化解析ではゲノムレベルのコピー数解析を行うこともできるが、この技術が特徴的な染色体コピー数を有する炎症性横紋筋芽細胞腫瘍の診断に有用であることを示し、この腫瘍の疾患概念や診断基準の精緻化に寄与した。

〈結論〉

組織像、免疫染色、遺伝子異常を調べても分類の難しかった骨軟部や脳の腫瘍に対して、4つ目の特徴としてDNAメチル化パターンを使うことで、分類をより明確にしえたの



みならず、疾患概念の拡張や刷新へと歩を進め、腫瘍の分類学に貢献することができた。分類できない腫瘍を減らすことができると、腫瘍のタイプに合った適切な治療をより多くの患者さんに早く届けることができる。今回の研究で用いた解析手法は、骨軟部や脳の他の腫瘍型だけでなく、他の希少がんの研究にも拡大することができ、診断上で問題となる特定の文脈を選んで研究を進めれば、早く正確な病理診断につながると思われる。

研究の成果

〈論文発表〉

- Yoshida A, Arai Y, Satomi K, Kubo T, Ryo E, Matsushita Y, Hama N, Sudo K, Komiyama M, Yatabe Y, Shibata T, Ichikawa H, Ichimura K, Kawai A, Mori T. Identification of novel SSX1 fusions in synovial sarcoma. *Mod Pathol.* 2022 Feb;35(2):228-239
- Yoshida A, Satomi K, Kobayashi E, Ryo E, Matsushita Y, Narita Y, Ichimura K, Kawai A, Mori T. Soft-tissue sarcoma with MN1-BEND2 fusion: A case report and comparison with astroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022 Jul;61(7):427-431
- Kojima N, Arai Y, Satomi K, Kubo T, Matsushita Y, Mori T, Matsushita H, Ushijima T, Yatabe Y, Shibata T, Yonemori K, Ichimura K, Ichikawa H, Kawai A, Yoshida A. Co-expression of ERG and CD31 in a subset of CIC-rearranged sarcoma: a potential diagnostic pitfall. *Mod Pathol.* 2022 Oct;35(10):1439-1448
- Suruga Y, Satomi K, Otani Y, Fujii K, Ishida J, Uneda A, Tsuboi N, Makino K, Hirano S, Kemmotsu N, Imoto R, Mizuta R, Tomita Y, Yasuhara T, Washio K, Yanai H, Matsushita Y, Hibiya Y, Yoshida A, Capper D, Ichimura K, Date I. The utility of DNA methylation analysis in elderly patients with pilocytic astrocytoma morphology. *J Neurooncol.* 2022 Oct;160(1):179-189
- Satomi K, Ohno M, Kubo T, Honda-Kitahara M, Matsushita Y, Ichimura K, Narita Y, Ichikawa H, Yoshida A. Central nervous system sarcoma with ATXN1::DUX4 fusion expands the concept of CIC-rearranged sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022 Nov;61(11):683-688
- Yoshida A. Ewing and Ewing-like sarcomas: A morphological guide through genetically-defined entities. *Pathol Int.* 2023 Jan;73(1):12-26. [Invited Review]
- Sumida S, Toki SI, Mori T, Satomi K, Takao S, Nobusawa S, Sakimoto T, Nakagawa S, Ryo E, Matsushita Y, Ichimura K, Nishisho T, Bando Y, Yoshida A. ZFTA::RELA fusion in a distinct liposarcoma morphologically overlapping with chondroid lipoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2023 Feb;62(2):101-106
- Sugino H, Satomi K, Mori T, Mukai Y, Honda-Kitahara M, Matsushita Y, Ichimura K, Narita Y, Yoshida A. High-grade neuroepithelial tumor with EP300::BCOR fusion and negative BCOR immunohistochemical expression: a case report. *Brain Tumor Pathol.* 2023 Apr;40(2):133-141
- Sugino H, Iwata S, Satomi K, Mori T, Nobusawa S, Nagashima T, Matsushita Y, Yatabe Y, Ichimura K, Kawai A, Yoshida A. Keratin-positive fibrotic extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a close mimic of myoepithelial tumour. *Histopathology.* 2023 May;82(6):937-945
- Masui K, Nitta M, Muragaki Y, Kawamata T, Satomi K, Matsushita Y, Yoshida A, Ichimura K, Tsuda M, Tanaka S, Komori T.

- A case of "genetically defined" radiation-induced glioma: 29 years after surgery and radiation for pilocytic astrocytoma. *Neuropathology.* 2023 Oct;43(5):425-428
- Motoi T, Hirata M, Kukita Y, Satomi K, Tamura H, Adachi S, Matsushita Y, Horiguchi SI, Hishima T, Ikegami M, Okuma T, Tao K, Arakawa A, Ogawa C, Matsuda K, Ichimura K, Nakamura H, Mori T, Yoshida A. KDM2B-Rearranged Soft Tissue Sarcomas Expand the Concept of BCOR-Associated Sarcoma. *Mod Pathol.* 2023 Nov;36(11):100317
- Kojima N, Kubo T, Mori T, Satomi K, Matsushita Y, Iwata S, Yatabe Y, Ichimura K, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Myxoid liposarcoma with nuclear pleomorphism: a clinicopathological and molecular study. *Virchows Arch.* 2024 Jan;484(1):71-81
- Odate T, Satomi K, Kubo T, Matsushita Y, Ueno T, Kurose A, Shomori K, Nakai T, Watanabe R, Segawa K, Ohshika S, Miyake N, Kudo S, Shimoi T, Kobayashi E, Komiyama M, Yoshimoto S, Nakatani F, Kawai A, Yatabe Y, Kohsaka S, Ichimura K, Ichikawa H, Yoshida A. Inflammatory Rhabdomyoblastic Tumor: Clinicopathologic and Molecular Analysis of 13 Cases. *Mod Pathol.* 2024 Jan;37(1):100359
- Makise N, Yoshida A. CIC-Rearranged Sarcoma. *Surg Pathol Clin.* 2024 Mar;17(1):141-151. [Invited Review]

CANCER RESEARCHERS

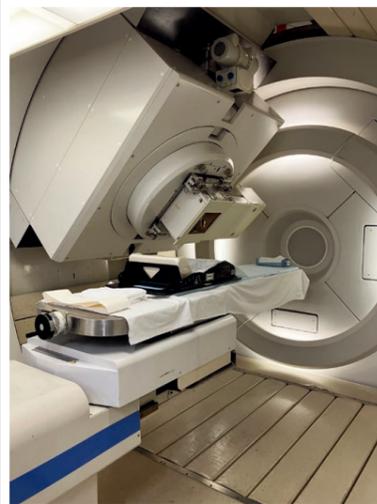
希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

3 平田 秀成

Grant No. 1 - 3



状況に応じた、
適切で心身の負担が少ない
治療をしたい



平田 秀成 ひらた ひでなり
国立がん研究センター東病院
放射線治療科 医師

Personal Data

Age : 42歳
星座 : ⑈
家族 : ⑈
出身地 : 福岡県
医師歴 : 18年 (放射線治療
専門医歴12年目)



Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

休日に家族と過ごしてリフレッ
シュしています。競技経験はあ
りませんが、子供たちと一緒に
野球やサッカーをして楽しんで
います。



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

気管や気管支に生じた腺様
嚢胞がんに対する陽子線治療
の効果を調べました。

希少がん 研究 わたしの研究

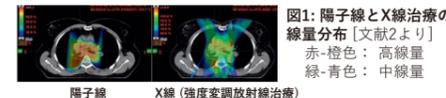
気管原発腺様嚢胞がんに対する陽子線治療の確立と
ゲノム変異の検討

Grant No. 1-3

気管原発腺様嚢胞がんに対する陽子線治療の確立と ゲノム変異の検討

研究背景

- 腺様嚢胞がん (adenoid cystic carcinoma, ACC) は頭頸部に好発するが、気管にも生じる希少がんである。気管・気管支ACCは気道浸潤傾向が強いので、切除可能例においても断端陽性となり、術後放射線治療を要する事がある。
- 陽子線治療は線量集中性が高く、正常組織のダメージを抑えながら腫瘍に線量を投与できるため(図1)、切除不能例や切除断端陽性例へ有用な可能性が考えられている[文献1]。しかし、症例報告が散見されるのみで[文献2, 3]、治療成績や再発の原因は未解明である。



目的

切除困難または切除断端陽性例において陽子線治療が治療選択肢となり得るか検討するため、治療成績を過渡的に評価する。さらに再発と遺伝子変化の関連を探索する。

方法

- 組織学的に診断された原発性気管・気管支ACCに対して、2015年から2022年に国立がん研究センター東病院で陽子線治療単独による(1)根治照射または(2)切除断端陽性のため術後照射を施行した連続する対象者の臨床転帰を過渡的に評価した[研究承認番号: 2017-440]。
- 遺伝子解析の同意が得られた対象者[研究承認番号: 2021-404]の経時的採血のうち、再発を生じた3例の血漿循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 解析を行い、再発検出の可否を検討した。
- 1例のホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織(治療前気管原発巣と2か所の再発巣)の遺伝子解析を行い、再発巣の遺伝子変化の特徴を探索した。

血液中の遺伝子変異の検出	血漿ctDNA解析 (OncoPrint Pan-Cancer Cell-Free Assay, ThermoFisher) 標的遺伝子領域の平均カバレッジ: 69,626 ×
腫瘍組織の遺伝子変異の検出	全エクソンシーケンス (SureSelect Human All Exon V7, Agilent)
遺伝子発現・融合遺伝子の評価	RNAシーケンス (TruSeq RNA Access library prep kit, illumina)

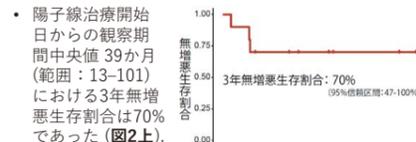
結果

◆ 陽子線治療の治療成績

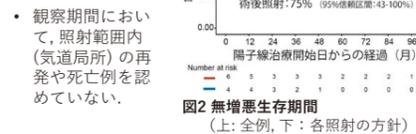
全10例の原発性気管・気管支ACCに対し陽子線治療を行い、総線量: 60-70.4 Gy(RBE)/30-33回を照射を完了した。

陽子線治療の開始時の臨床背景

背景因子	全10例
年齢中央値	47歳 (範囲: 22-79歳)
性別	男/女: 5/5例
照射の方針と病期	根治照射: 6例 (臨床病期 III期: 6例) 切除断端陽性による術後照射: 4例 (病理学的病期 I/II期: 2/2例)



- 陽子線治療開始日からの観察期間中央値 39か月 (範囲: 13-101) における3年無増悪生存割合は70%であった(図2上)。
- 照射後の再発 (他臓器への遠隔転移) を3例 (根治照射: 2例, 術後照射: 1例) 認めた(図2下)。



- 観察期間において、照射範囲内(気道局所)の再発や死亡例を認めていない。
- 腫瘍の気道閉塞に対して治療前に気道ステント留置や気管瘻孔形成術施行例(各1例)では、陽子線治療後に気管原発巣が縮小を維持し、気道閉塞が解除されたため、ステント抜去や瘻孔閉鎖術を行った。

- 陽子線治療に関連する重篤な急性期・晩期の有害事象 (CTCAE v5.0 グレード3以上) を認めなかった。

考察・結論

- 本疾患は気道を閉塞するため局所治療が重要な役割を担う。切除困難例や切除断端陽性例に対する陽子線治療は、有害事象を抑えながら気道局所への良好な効果を示しており、治療選択肢となる可能性を示す結果であった。ACCは他のがんに比べて緩徐に病勢が進む事が多く、本研究の対象者も少数であるため、観察期間や対象者数を拡大したさらなる検討が必要である。
- ACCは遺伝子変異が少ないがんであるが(他臓器原発ACC: 文献4)、再発時に腫瘍組織や血液中に遺伝子変化を同定した。再発への関与は検討が必要である。

◆ 再発時の遺伝子変化

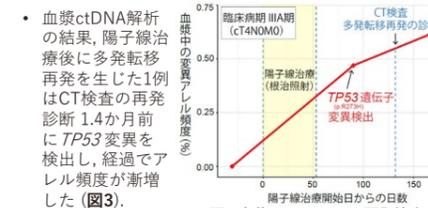


図3 血漿ctDNAによる再発検出

他臓器から生じたACC 1,045例の遺伝子データベース [文献4] を解析し、TP53 変異を75例 (7%) に認め、原発巣別に肺 9%、乳腺 8%、頭頸部 7%であった。今回同定された変異は、ACCにおいてTP53 遺伝子で最も高頻度に変異する部位に認め、多発転移再発の病勢を反映している可能性がある。一方でオリゴ再発 (少数転移) を生じた2例の経時的血漿ctDNAでは、遺伝子変異を検出できなかった。

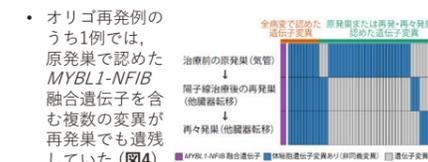


図4 治療前と再発時の腫瘍組織の遺伝子変異

- 原発巣 (気管) と他臓器転移再発巣の発現変動遺伝子解析では、再発巣でインターフェロン α / γ 経路の免疫関連遺伝子群などが有意に低下していた (図5)。

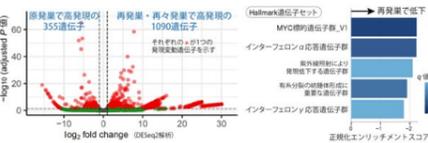


図5 治療前と再発時の腫瘍組織の遺伝子発現 (左: 発現変動遺伝子, 右: Gene set enrichment解析)

今後の展望

- 本疾患の陽子線治療は公的医療保険の対象でなく、先進医療で実施している。治療成績が未解明である事が保険適用でない一因であるため、治療成績を国内外の学会や学術誌に報告する。他の治療法が困難かつ気道周囲に病変がとどまる場合には、陽子線治療が選択肢となる可能性がある事を情報発信したい。
- 臨床研究や遺伝子解析を継続し、治療成績向上の基盤となる知見を得て、医療の発展に寄与したい。

【参考文献】
1. Dou et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024
2. Verma et al., Int J Particle Ther. 2018
3. Nakamura et al., Thorac Cancer. 2024
4. Ho et al., J Clin Invest. 2019

希少がんグラントを通して皆様から多大なるご支援を賜りました。心より御礼申し上げます。

気管原発腺様嚢胞がんに対する陽子線治療の確立とゲノム変異の検討

平田 秀成 Hidenari Hirata
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)

秋元 哲夫 Tetsuo Akimoto
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)

全田 貞幹 Sadamoto Zenda
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)

茂木 厚 Atsushi Motegi
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)

北條 秀博 Hidehiro Hojo
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)

中村 匡希 Masaki Nakamura
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科)

影山 俊一郎 Shunichiro Kageyama
(国立がん研究センター東病院 放射線治療科、国立がん研究センター先端医療開発センター)

坪井 正博 Masahiro Tsuboi
(国立がん研究センター東病院 呼吸器外科)

鮫島 譲司 Joji Samejima
(国立がん研究センター東病院 呼吸器外科)

※所属は研究開始時

研究概要

〈研究の背景と目的〉

腺様嚢胞がん(adenoid cystic carcinoma, ACC)は頭頸部に好発しますが、気管や気管支にも生じる希少がんです。気管・気管支 ACC は気道を閉塞するため、局所治療が重要です。腫瘍を切除できる場合でも気道浸潤傾向が強いため切除断端陽性となり、術後放射線治療を要することがあります。

陽子線治療は線量集中性が高いため、重要臓器が近接する部位に生じる気管・気管支 ACC において正常組織のダメージを抑えながら腫瘍に線量を投与でき、切除不能例や切除断端陽性例へ有用な可能性があります。しかし、症例報告が散見されるのみで治療成績は未解明です。

本研究は頭頸部 ACC において、治療成績・審美性の観点から治療

選択肢の一つと認識される陽子線治療が、切除困難または切除断端陽性気管・気管支 ACC の治療選択肢となり得るか検討するために、陽子線治療の治療成績を遡及的に評価し明らかにすることを目的とします。さらに気管・気管支 ACC 治療後の再発と遺伝子変化の関係は不明な点が多いため、再発と遺伝子変化関係を探索します。

〈方法〉

組織学的に診断された原発性気管・気管支 ACC に対して、2015年から2022年に国立がん研究センター東病院で陽子線治療単独による(1)根治照射または(2)切除断端陽性のため術後照射を施行した連続する対象者の臨床転帰を遡及的に評価しました。

遺伝子解析の同意が得られた対象者の経時的採血のうち、再発を

生じた3例の血漿循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 解析を OncoPrint Pan-Cancer Cell-Free Assay (ThermoFisher) を用いて実施し、再発検出の可否を検討しました。

1例のホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織(治療前気管原発巣と2か所の再発巣)より抽出した DNA と RNA に対し、全エクソンシーケンス(SureSelect Human All Exon V7, Agilent)と RNA シーケンス(TruSeq RNA Access library prep kit, illumina)を行い、再発巣の遺伝子変化の特徴を探索しました。

〈結果〉

全10例の照射開始時の年齢中央値47歳(範囲:22-79)、根治照射6例(全例臨床病期Ⅲ期)、術後照射4例(病理学的病期Ⅰ/Ⅲ期:2/2例)であり、60-70.4 Gy

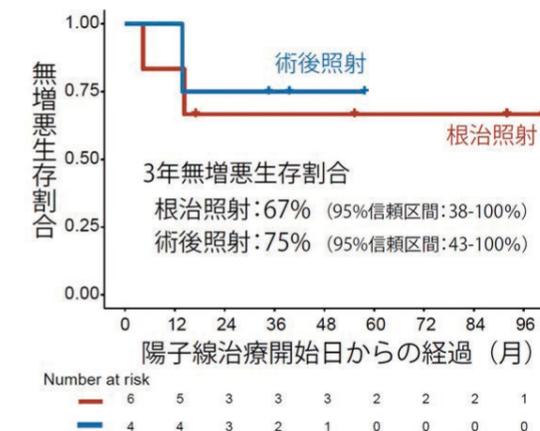
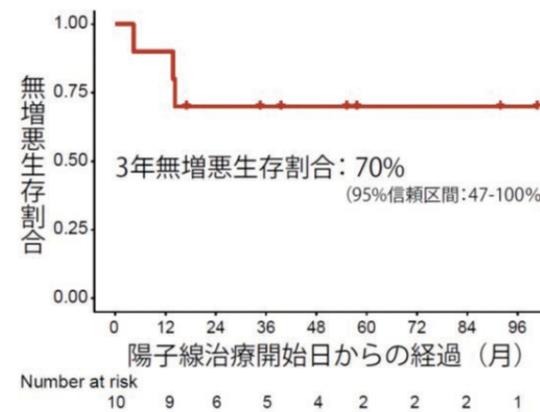


図1 無増悪生存期間(左:全例、右:各照射の方針)

(RBE) /30-33回の照射を完遂しました。照射開始日からの観察期間中央値39か月(範囲:13-101)における3年無増悪生存割合は70%(95%信頼区間:47-100%)でした(図1)。

照射後の再発(他臓器への遠隔転移)を3例(根治照射:2例、術後照射:1例)認めました。観察期間において、照射範囲内(気道局所)の再発を認めていません。

腫瘍の気道閉塞に対して気道ステント留置や気管瘻孔形成術施行例(各1例)では、腫瘍縮小を維持し、ステント抜去や瘻孔閉鎖術を行いました。CTCAEグレード3以上の重篤な急性期・晩期有害事象を認めませんでした。

血漿 ctDNA 解析の結果、陽子線治療後に多発転移再発を生じた1例は、CT検査の再発診断1.4か月前に TP53 変異を検出し、経過でアレル頻度が漸増しました。一方でオリゴ再発(少数転移)2例の血漿は変異を検出しませんでした。オリゴ再発例のうち1例では、原発巣で認めた MYBL1-NFIB 融合遺伝子を含む複数の変異が再発巣でも遺残していました。さらに原発巣(気管)と他臓器転移再発巣の発現変動遺伝子解析では、再発巣でイ

ンターフェロン α / γ 経路の免疫関連遺伝子群などが有意に低下していました。

〈考察・結論〉

本疾患は気道を閉塞するため局所治療が重要な役割を担います。切除困難例や切除断端陽性例に対する陽子線治療は、有害事象を抑えながら気道局所への良好な効果を示す結果でした。ACC は他のがん比べて徐々に病勢が進むことが多く、本研究の対象者も少数であるため、観察期間や対象者数を拡大したさらなる検討が必要です。本研究では再発時に腫瘍組織や血液中に遺伝子変化を同定しま

したが、再発への関与の有無についても検討が必要と考えられます。

〈今後の展望〉

本疾患の陽子線治療の多くは公的医療保険の対象でなく、先進医療で実施している。治療成績が未解明であることが保険適用でない一因であるため、治療成績を国内外の学会や学術誌に報告したいと思えます。他の治療法が困難かつ気道周囲に病変がとどまる場合には、陽子線治療が選択肢となる可能性があることを情報発信していきます。臨床研究や遺伝子解析を継続し、治療成績向上の基盤となる知見を得て、医療の発展に寄与して参ります。

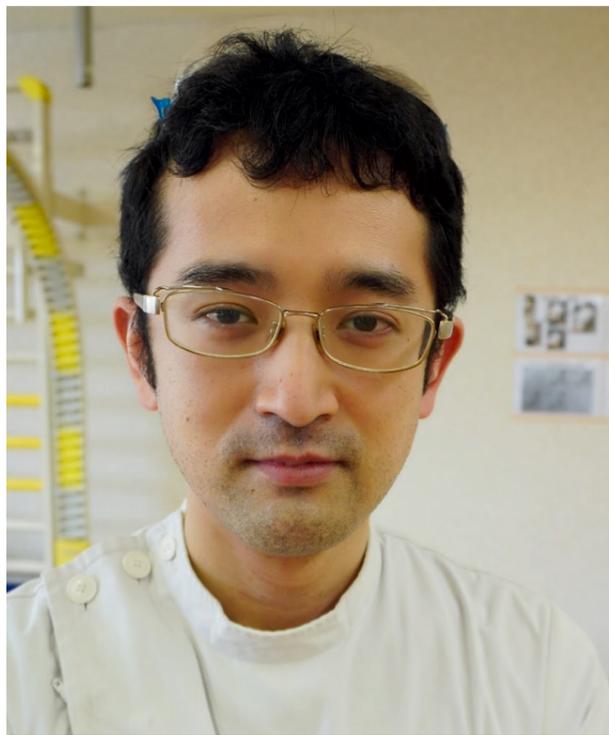


CANCER RESEARCHERS

希少がん向き合う研究者/
医療者たち

4 沖田 祐介

Grant No. 1 - 4



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

骨・軟部腫瘍患者さんの
生活の質を改善するための
研究を進めています。

希少がん Grant No. 1-4 わたしの研究

悪性骨軟部腫瘍患者のQuality of lifeの実態把握および関連要因
に関する多施設共同研究

患者さんの生活を 運動面からサポートしたい



沖田 祐介 おきた ゆうすけ

国立がん研究センター中央病院
リハビリテーション室 理学療法士

Personal Data

Age : 38歳
星座 : 射手座
家族 : ②
出身地 : 神奈川県
理学療法士歴 : 15年

Q. 好きなことや、休日の過ごし方を教えてください。

コーヒーのエスプレッソ好きで、
直火式から全自動になり早数年が
経ちました。
インドア派ですが最近は思い立っ
と旅行するようになりました。



Grant No. 1-4

悪性骨軟部腫瘍患者の Quality of life の実態把握 および関連要因に関する多施設共同研究

研究背景

対象となる希少がん（上下肢（腕、脚）に生じる骨・軟部腫瘍）



よくある疑問

手術後に生じたこの痛みはよくなりますか
どのくらい動けるようになりますか
どれくらい経てば歩けるようになりますか
杖なしでも歩けるようになりますか
走れるようになりますか ...



骨・軟部腫瘍の場合、少ない人数の患者さんをさらに腫瘍のできた場所などで分けて調べる必要があるため、データを集めることが難しいのが現状です。このため、複数の施設、また国外の施設とも協力してデータを集めていく体制が必要です。

患者さんの状態・治療効果を調べる方法（評価指標）について



健康関連Quality of Life (QoL) をはじめとした 患者報告アウトカム Patient-Reported Outcome (PRO) の活用

現在日本語で使用できる健康関連QoL評価の中で、「骨・軟部腫瘍の患者さんを対象に利用可能」、「使用料なし」、かつ「がん以外の疾患の患者さんと健康な方々と比較することが可能」な評価指標で普及しているものはありません。

Patient-Reported Outcome Measurement Instrument System (PROMIS)は上記の条件を満たす英語のアンケート群です。この中の10問からなる健康関連QoLに関するアンケートの日本語版（PROMIS Global Health (GH)）を今回は許可を得て使用します。

目的

骨軟部腫瘍を治療される患者さんを対象としたPROMISを用いた健康関連QoL/PRO評価を確立すること

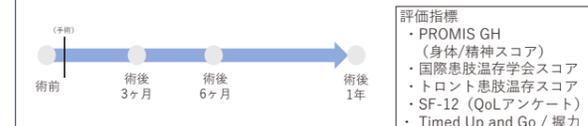
1. PROMIS GH日本語版の信頼性・妥当性検証（アンケート自体の評価）
2. 治療後のQoL/PROの時間経過や関連因子の検討
3. 他施設と連携したデータベースの確立

これらによって、骨・軟部腫瘍の治療をされる患者さんに対し、

1. 国際的によく用いられる重要なQoL評価指標の一つが利用可能となる
2. 腫瘍の場所に応じたQoL、身体・精神機能の変化が予測しやすくなる
3. 骨・軟部腫瘍患者さんの情報を集めやすくなり、研究が進めやすくなることで、患者さんのQoLの向上につながることを期待します。

方法

骨・軟部腫瘍に対して手術を受けられる患者さんに対し、下記日程でアンケート記入や身体機能測定をお願いしました。



1. 得られたデータをもとにPROMIS GHの
・ 状態にお変わりがなければ、同じようなスコアとなるか（信頼性）
・ 他の指標と相関関係があり、知りたいことが評価されているか（妥当性）を調べました。
2. ある程度患者さんのデータが集まったグループで、QoLや身体機能にどのような変化が生じているかを調べました。
3. 上記と並行して、多施設でのデータ集積の準備を進めました。

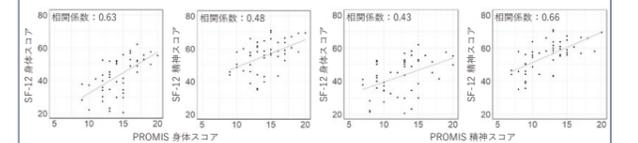
結果・考察

上肢94名、下肢261名の患者さんからデータを取得しています。
(2021年7月～2024年10月)

1. PROMISの信頼性・妥当性検証
下肢の腫瘍の患者さんについては一定の人数分のデータが得られ、今回用いたアンケート（PROMIS GH）の信頼性・妥当性を評価することができました。

PROMIS GH	評価1	評価2	評価1-評価2	ICC
身体スコア (30名)	14.0 (3.2)	13.8 (3.2)	-0.3 (2.0)	0.81
精神スコア (42名)	12.8 (3.5)	12.8 (3.3)	-0.0 (2.2)	0.79

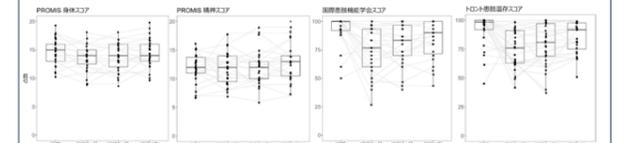
ICC:級内相関係数と呼ばれる信頼性の指標



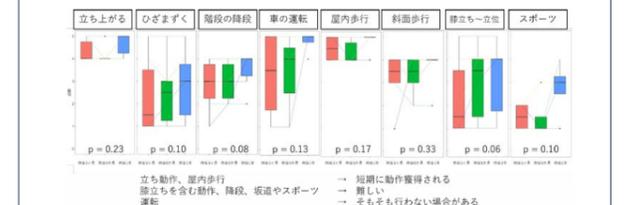
上記の数値（ICCおよそ0.8、身体・精神機能スコアはそれぞれに相関する指標とある程度の相関がある）から、今回用いているアンケートは下肢の骨・軟部腫瘍患者さんにも利用可能なものであると考えられます。

2. 患者さんの治療後のQoL変化や運動機能との関連

現時点である程度のデータが得られた、大腿（ふともも）前面の軟部腫瘍の方を対象とした解析を進めています。



腫瘍用人工膝関節置換術後の患者さんのデータからは、術後早くも可能となる活動、可能となるには時間のかかる活動を調べています。



3. 多施設でのデータ収集

当院の小倉浩一医師（共同研究者）主導の多施設共同研究を骨軟部肉腫治療研究会（JMOG）を通じて開始しています。国際連携として本研究では米国Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）整形外科と共通スケジュールの健康関連QoLデータ収集を行っており、MSKCCからも589名分のデータが利用可能となっています。

結論

研究開始～現在までの成果として、下肢の骨・軟部腫瘍の患者さんに対してPROMIS GHを用いたQoL評価の信頼性、妥当性を確認しました。今後は骨・軟部腫瘍を治療される患者さんの健康関連QoL評価にPROMIS GHを使用しやすくなることが期待できます。

今後の展望

現在のところ、下肢の骨・軟部腫瘍の患者さんに対して日本語版のPROMIS GHを用いたQoL評価の信頼性、妥当性を確認しました。より人数が少ない上肢の患者さんにつきましては、引き続きデータを集めて同様の解析を行う予定です。

希少がんグラントによって当院を含む複数の施設で骨・軟部腫瘍を治療される患者さんのQoL、運動機能などの経過を複数の施設で調べる仕組みが得られています。

希少がんの患者さんに対する医療を発展させるには、治療方法を模索するとともに、その効果判定方法も充実させる必要があります。様々な困難を抱える患者さんを評価する手段を増やすことで、骨・軟部腫瘍をはじめとした希少がんの治療をされる患者さんがより今後の見通しを立てながら治療を行っていただけるようになっていただければと考えます。

悪性骨軟部腫瘍患者の Quality of life の実態把握 および関連要因に関する多施設共同研究

沖田 祐介 Yusuke Okita
(国立がん研究センター中央病院 リハビリテーション室 理学療法士)

研究概要

悪性骨軟部腫瘍は身体の骨や軟部組織(筋・神経など)に発生する希少がんの一種であり、治療の選択肢には外科的切除や化学療法、放射線治療があります。四肢(腕や脚)で発生した骨・軟部腫瘍の場合、かつては腫瘍のある四肢を切断することで治療が行われていましたが、医療の発展により現在は多くの場合で四肢を残す手術(患肢温存術)が可能となり、同時により長期の生存が得られるようになりました。一方で四肢に発生した悪性骨軟部腫瘍に対し患肢温存術を含む手術治療を行った場合、治療した四肢の機能障害が長期的に残ることが多く、このような治療後の患者さんの健康に関連する Quality of life (健康関連 QoL: 生活の質)を適切に評価することはがん医療では重要な課題であると考えます。臨床試験の効果判定指標にも健康関連 QoL を始めとした患者報告アウトカム(患者さん自らが表現した内容をもとにした指標)が組み込まれており、リハビリテーション介入の効果を見る際

にも健康関連 QoL を評価する場合があります。このため、健康関連 QoL は治療医学、リハビリテーション医学いずれにおいても重要な指標です。

本研究は骨軟部腫瘍患者の健康関連 QoL の実態を把握し、健康関連 QoL に影響する要因について検討することを目的とし、以下の研究を実施しました。

1) PROMIS 日本語版の信頼性・妥当性の検証

米国国立衛生研究所により開発された患者報告アウトカム / 健康関連 QoL 評価である PROMIS GH-10 と呼ばれるアンケートの日本語版を利用可能とするため、四肢の骨軟部腫瘍を治療される患者さんを対象として計量心理学的特性(信頼性—同じ条件での評価で同じ値が得られるかどうか、妥当性—健康関連 QoL と呼ばれる概念を評価する指標として差し支えないかなど、アンケートの機能を調べる指標)を評価しました。対象は 2021 年 7 月より、悪性骨軟部腫瘍に対し手術を行う

患者さんとして、術前、術後 3 ヶ月・6 ヶ月・1 年のタイミングで PROMIS GH-10 を始めとした質問票を用いた健康関連 QoL 評価及び身体機能評価を実施し、合計 312 名(162 名は術後 1 年の評価を終了)のデータから PROMIS GH-10 が骨軟部腫瘍を治療される患者さんに対して効果的に健康関連 QoL を評価できるかどうかを調べました。

その結果、PROMIS GH-10 の身体機能スコア、精神機能スコアはいずれも信頼性の指標である級内相関係数 0.8 程度、Cronbach α 係数 0.94 と十分な値でした。妥当性の評価として行った PROMIS GH-10 と既存の評価指標の相関関係の調査では、PROMIS GH-10 は骨軟部腫瘍患者において標準的に用いられる評価法である MSTs スコア、トロント患肢温存スコア (TESS) 及び世界的に広く用いられている健康関連 QoL 尺度である SF-12 との相関関係を調べています。このとき、PROMIS GH-10 の身体・精神機能スコアはそれぞれ



に関する指標とある程度の相関があり、患者さんの健康関連 QoL を評価するにあたって一定の妥当性があるものと考えられました。

以上から、PROMIS GH-10 日本語版は骨軟部腫瘍において高い信頼性・妥当性を有し、患者が自覚する身体機能・精神機能を反映する指標として活用可能であるものと考えます。

2) 骨軟部腫瘍患者の QoL データベースの構築・活用

共同研究者の小倉医師の調整のもと骨軟部肉腫治療研究会での多施設共同研究(研究課題番号 2021-223)で骨軟部腫瘍患者の QoL データベースの構築を行っています。さらに、国際連携として米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center 整形外科と共通のプラットフォーム(共通のサーベイ内容・スケジュール)による QoL データ収集を行っており、現在、MSKCC から 589 例の QoL データを集積しま

した。QoL データベースの活用では、腫瘍用人工膝関節置換術後患者の身体機能の短期的な経時変化とその特性に関する解析を行い、腫瘍用人工膝関節置換術後患者の身体機能の回復の傾向について発表しました。また、QoL データが生命予後や術後の機能に与える影響や各 QoL 評価法の臨床的に意義のある最小変化量(MCID)の同定についても解析中です。

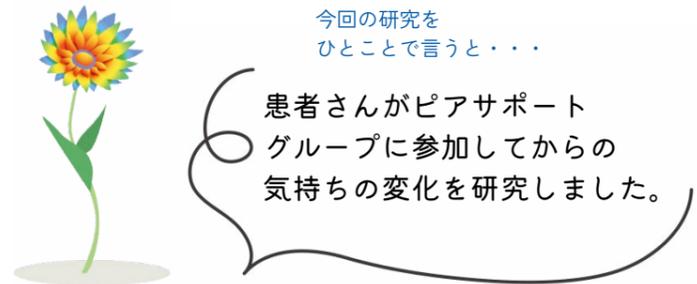
現在のところ、下肢の骨・軟部腫瘍の患者さんに対して日本語版の PROMIS GH-10 を用いた健康関連 QoL 評価の信頼性、妥当性を確認しました。より人数が少ない上肢の患者さんにつきましては、引き続きデータを集めて同様の解析を行う予定です。また、今回の希少がんグラントによって当院を含む複数の施設で骨・軟部腫瘍を治療される患者さんの健康関連 QoL、運動機能などの経過を複数の施設で調べ

る仕組みが得られています。希少がんの患者さんに対する医療を発展させるには、治療方法を模索するとともに、その効果を評価する方法も充実させる必要があります。様々な困難を抱える患者さんを評価する手段を増やすことで、骨・軟部腫瘍をはじめとした希少がんの治療をされる患者さんがより今後の見通しを立てながら治療を行っていただけるようになっていただければと考えます。

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 1 - 5



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

患者さんがピアサポート
グループに参加してからの
気持ちの変化を研究しました。

希少がん 研究 わたしの研究

未成年の子どもを持つ希少がん患者におけるオンラインピアサポートグループ参加による心理社会的効果を検証する前向き観察研究

痛みなど
様々なつらい症状を
和らげ、患者さんの
生活を支えたい

小杉 和博 こそぎ かずひろ
筑波大学附属病院
緩和支援診療科 医師

Personal Data

Age : 40歳
星座 : 天秤座
家族 : 妻と3人の子ども
出身地 : 埼玉県鴻巣市
医師歴 : 13年

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

Netflixで観たい作品を探して、
探している時間が長すぎて
なかなか観れなかったり、
観ながら寝落ちしています。



Grant No. 1-5

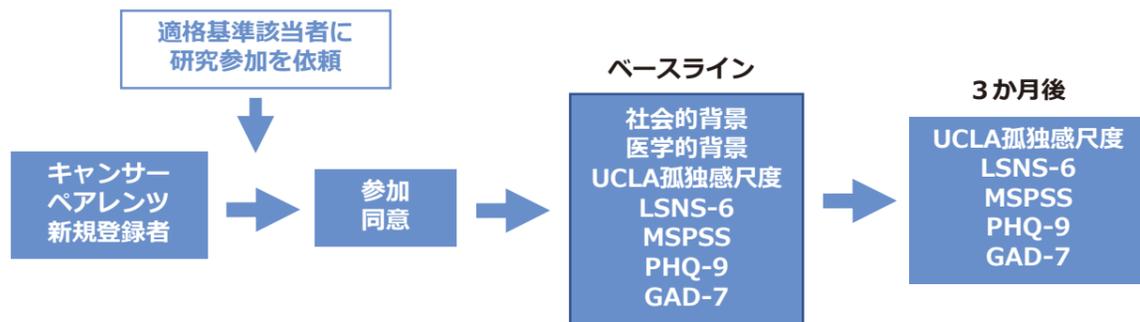
未成年の子どもを持つ希少がん患者におけるオンラインピアサポートグループ参加による心理社会的効果を検証する前向き観察研究

背景/目的

- 結婚・出産の高齢化が進み、まだ子どもが未成年の時にがん罹患する患者が増えている¹⁾
- その多くを占める30代から50代は、働き盛り・子育て世代であり、就労・育児をしながら、がん治療にまつわる多様な困難と向き合わねばならない
- この集団の特徴として、同じような境遇の患者が周囲に少なく、**強い孤独感を感じている**ことが我々の調査で明らかになった²⁾
- 中でも、**希少がん患者**は他のがん種と比較して、**孤独感が強い傾向**にあった
- また、我々の調査では、**オンラインピアサポートグループ(以下OPSG)の利用頻度が高い**ことと**孤独感が低い**ことが有意に関連していた
- OPSGの利用により、希少がん患者の孤独感が軽減する可能性がある
- 本研究の目的は未成年の子どもを持つ希少がん患者が、OPSGに参加することで得られる心理社会的効果を明らかにすることである

方法

- デザイン：前向き観察研究
- 対象：OPSG「キャンサーペアレンツ」に新たに登録して2週間以内の18歳未満の子どもを持つ希少がん患者
- 同意取得後、**ベースラインおよび3か月後**にWeb上の自記式質問票への回答を依頼した
- 質問票は患者の社会的医学的背景、UCLA孤独感尺度(孤独感)、LSNS-6(ソーシャルネットワーク)、MSPSS(ソーシャルサポート)、PHQ-9(抑うつ)、GAD-7(不安)から構成した
- 主要評価項目：ベースラインから3か月後の**UCLA孤独感尺度スコアの変化量**
- 副次評価項目：ベースラインから3か月後のLSNS-6、MSPSS、PHQ-9、GAD-7の変化量
- 統計解析：記述統計および主たる解析としてウィルコクソンの符号付順位和検定を行った



今後の展望

- 本研究は単群の観察研究であり、OPSG非参加群との比較ができていないため、真の効果を明らかにするためには、ランダム化比較試験のような質の高いさらなる研究が必要である
- 次試験の実施には本研究よりも多くの参加者が必要となるため、多くの施設・団体の協力が必要と考える。
- 本研究は希少がん患者のピアサポートに関するエビデンスの創出につながり、希少がん患者へのピアサポートの普及に貢献し、その結果、希少がん患者の社会的な結びつきや気持ちのつらさ、ひいてはQOLの改善に寄与する可能性があると考えている。

謝辞 本研究にご協力いただいた皆様に感謝申し上げます
参考文献

- 1) Inoue I, et al. Cancer Epidemiol 2015;39:838-41.
- 2) Kosugi K, et al. J Pain Symptom Manage. 2021;61:955-962.

研究結果は論文化後に公開する

未成年の子どもを持つ希少がん患者における オンラインピアサポートグループ参加による 心理社会的効果を検証する前向き観察研究

小杉 和博 Kazuhiro Kosugi
(筑波大学附属病院 緩和支援診療科)

高橋 智子 Tomoko Takahashi
(一般社団法人がんサポーターズ)

藤澤 大介 Daisuke Fujisawa
(慶應義塾大学 医学部 医療安全管理部)

上野 順也 Junya Ueno
(国立がん研究センター東病院 リハビリテーション室)

山家 汐理 Shiori Yamaya
(株式会社メディリード マーケットインテリジェンス部)

竹鼻 淳 Jun Takehana
(株式会社メディリード マーケットインテリジェンス部)

若林 将史 Masashi Wakabayashi
(国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部)

池野 敬 Takashi Ikeno
(国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 臨床研究推進部)

石塚 啓介 Keisuke Ishizuka
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

原田 真梨子 Mariko Harada
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

野田 咲甫 Sakiho Noda
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

石田 彩花 Ayaka Ishida
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

井上 裕次郎 Yujiro Inoue
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

久保 絵美 Emi Kubo
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

三浦 智史 Tomofumi Miura
(国立がん研究センター東病院 緩和医療科)

研究概要

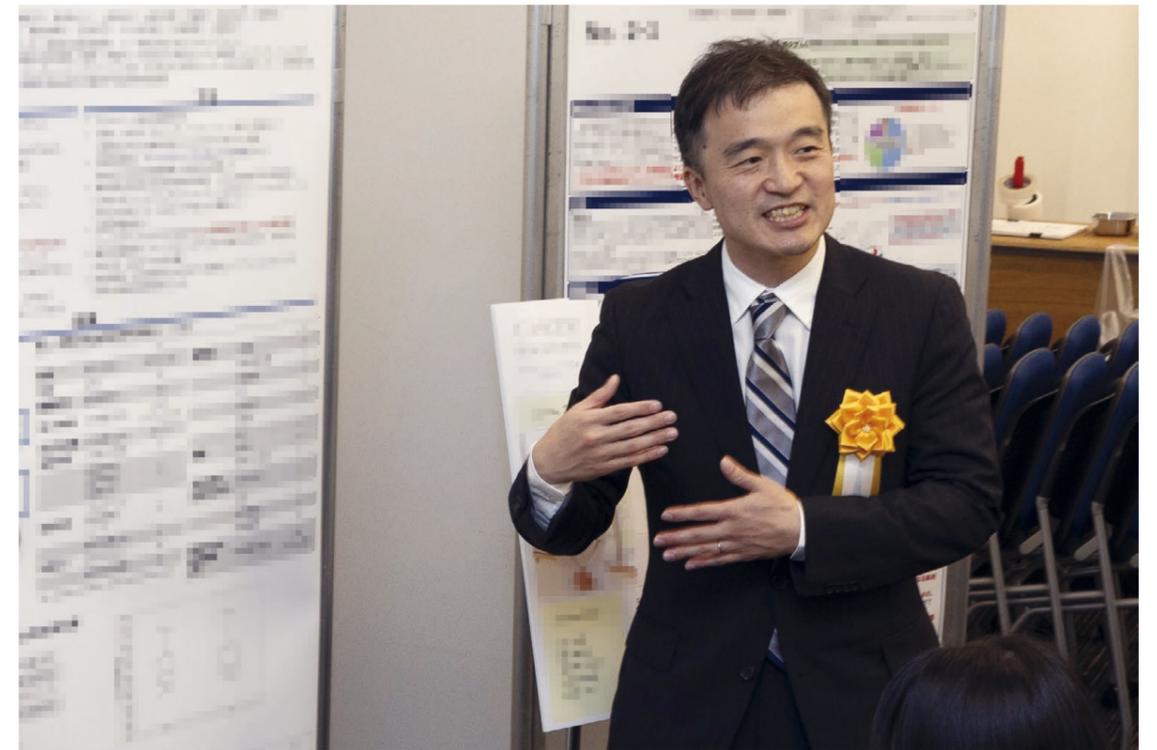
〈背景〉

結婚・出産の高齢化が進み、子どもを持つ年齢が上がり、まだ子どもが未成年の時にがん罹患する患者が増えている(Inoue, et al. 2015)。その多くを占める30代から50代は、働き盛り・子育て世代であり、就労・育児をしながら、がん治療にまつわる多様な困難と向き合わねばならない。未成年の子どもを持つがん患者の特徴として、同じ

ような境遇の者が、地域・病院ごとでみると少なく(Ohara, et al. 2018)、周囲からの理解が得られにくいことがあげられる。その結果、強い孤独を感じていることが我々の実施した調査で明らかになった(Kosugi, et al. 2021)。中でも、希少がん患者は他のがん種と比較して、孤独感が強い傾向にあった。

孤独感とは「個人の社会的関係のネットワークに量的であれ、質的であれ、重大な欠損が生じたときに生

起する不快な経験である」と定義され、孤独感とはがん患者の抑うつや Quality of Life (以下 QOL)、死亡率にも影響する重要な因子であるとされている。がん患者を対象とした研究では、一般人口と比較して孤独感が高いことが知られており、ソーシャルサポートの不足は増悪因子のひとつとされている(Deckx, et al. 2014)。我々の調査では、オンラインピアサポートグループ(以下 OPSG)の利用頻度が高いことと孤



独感が低いことが有意に関連していた。そのため、OPSG の利用により、希少がん患者の孤独感が軽減する可能性があると考えられた。

〈目的〉

本研究の目的は未成年の子どもを持つ希少がん患者が、OPSG に参加することで得られる心理社会的効果を明らかにすることである

〈方法〉

OPSG 「がんサポーターズ」に新規参加後2週間以内の、18歳未満の子どもを持つ希少がん患者を対象とした前向き観察研究である。登録時および3ヶ月後に Web 上の自記式質問票への回答を依頼した。質問票は医学的社会的背景に関する質問と、日本語と信頼性・妥当性が検証されている尺度として、孤独感を評価する UCLA 孤独感尺度、ソーシャルネットワークを評価する Lubben Social Network Scale 短縮版(以下 LSNS-6)、

ソーシャルサポートを評価する Multidimensional Scale of Perceived Social Support (以下 MSPSS)、抑うつを評価する Patient Health Questionnaire 9 (以下 PHQ-9)、不安を評価する Generalized Anxiety Disorder 7-item (以下 GAD-7)を用いて構成した。主要評価項目は登録時から3ヶ月後の UCLA 孤独感尺度スコアの変化量、副次評価項目は3ヶ月後の LSNS-6、MSPSS、PHQ-9、GAD-7 の変化量とした。

〈今後の展望〉

本研究は単群の観察研究であり、OPSG 非参加群との比較ができていない。OPSG に参加することで得られる真の効果を明らかにするために、ランダム化比較試験のような質の高いさらなる研究が必要である。次試験の実施には本研究よりも多くの参加者が必要となるため、多くの施設・団体の協力が必要と考える。本研究は希少がん患者のピアサ

ポートに関するエビデンスの創出につながり、希少がん患者へのピアサポートの普及に貢献し、その結果、希少がん患者の社会的な結びつきや気持ちのつらさ、ひいては QOL の改善に寄与する可能性があると考ええる。

研究結果は論文化後に公開する。

CANCER RESEARCHERS

希少がん向き合う研究者/ 医療者たち

Grant No. 1 - 6



小島 勇貴 こじま ゆうき
国立がん研究センター中央病院
腫瘍内科 医師

Personal Data

Age : 40代
星座 : 乙女座
家族 : 妻、子供 2人
出身地 : 岐阜県
医師歴 : 15年



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

卵巣がんの特殊組織型である
卵巣明細胞がんに対する治療
の開発を目指した研究です。

希少がん 研究 わたしの研究

オルガノイド・スフェロイド培養を用いた卵巣明細胞がんに対する治療開発

ご本人やご家族、
大切な周りの方の
ために、より良い
医療を提供すること
を目指しています

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。



ピアノを中心に
音楽を聴くことが
趣味です。

Grant No. 1-6

オルガノイド・スフェロイド培養を用いた 卵巣明細胞がんに対する治療開発

背景

卵巣明細胞がんについて

- 漿液性腺がんと比較し若年に発症する。
- 欧米と比較し日本を含む東アジアで高頻度（アジアでは卵巣がんの20-30%を占める）
- 殺細胞性抗がん剤に抵抗性であり、再発症例は予後が極めて不良である。
- プラチナ抵抗性では単剤化学療法の奏効割合は2-6%である。
- 欧米では頻度が少ない希少組織型であることから、治療開発が進められていない。

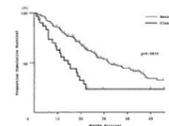
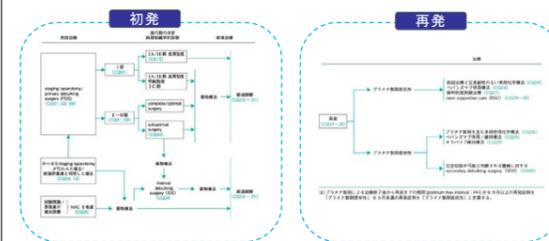


FIGURE 2. Kaplan-Meier survival estimated by stage for patients with stage II ovarian clear cell carcinoma. Gynecologic Oncology 126 (2012) 481-486. doi:10.1016/j.ygyno.2012.05.022. Cancer 2000;88:2584-9.

卵巣がんに対する治療方針について



治療方針は病理組織型によって大きく変わらない

卵巣明細胞がんは約半数にPI3K pathwayの異常を認める

- PIK3CA活性化変異は33-51%, AKT1活性化変異を0-5%, PTEN不活化変異を2-5%で認める。
- PTEN蛋白発現欠損は40%に認める。
- PI3K/AKT経路異常を有するOCCC患者は予後不良である。

Clear cell carcinoma	High-grade serous carcinoma
Present at younger age and low stage (epithelial tumor)	Present at older age and high stage (serous carcinoma)
+ SP-181 stage I/II at presentation	+ BRCA stage IV at presentation
Associated with endometriosis (positive precursor lesion)	Associated with ovarian serous tubular intraepithelial carcinoma (STIC) (positive precursor lesion)
Low-stage outcome better than (stage matched) HSGC	High-stage outcome better than (stage matched) OCC
Higher proportion in Japanese (Asian populations) (up to 25% of OCC)	Higher proportion in European populations
Higher frequency of disseminable complications	Lower frequency of disseminable complications (compared to OCC)
Markedly chemoresistant to current treatment standards (Platinum/taxane)	Good clinical response rates to current treatment standards (Platinum/taxane)
Low frequency of BRCA1/2 mutations	BRCA1/2 mutation
	+ Higher proportion of hereditary (germline) BRCA1/2 mutation carriers
TP53 wild type	TP53 mutant
Generally stable	Genetically unstable
High frequency of PRCA mutations (activating)	Low frequency of PRCA mutations
High frequency ARID1A mutations (loss of function)	No detectable mutation of ARID1A

Gynecol Oncol 2008 Apr;101(1):71-6, Gynecologic Oncology 121 (2011) 407-415, British Journal of Cancer (2017) 117, 717-724

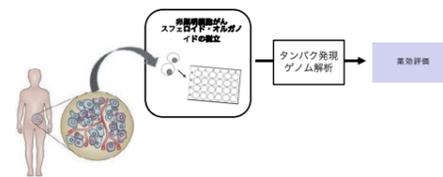
卵巣明細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害薬について

- 卵巣がんに対しては、いくつかの研究で免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告されている。
 - ペムブロリズマブの第2相試験では、客観的奏効率が15.8%（卵巣明細胞がん）vs 8.5%（高異型漿液性腺がん）であった。
 - ニボルマブとイピリムマブの第2相試験では、卵巣明細胞がんは他の病理組織型に比べて約5倍の奏効率が示された。
 - デュルバルマブの第2相試験の結果では、医師選択化学療法と比較してPFS、ORR、臨床的有用率に有意差は認められなかった。
- ARID1Aなどの特定の遺伝子変異が、免疫療法に対する反応性に関連する潜在的なバイオマーカーの可能性として報告されている。

当診療科の卵巣明細胞がんに対する治療開発のための研究

研究1

オルガノイド・スフェロイド培養を用いた卵巣明細胞がんに対する治療開発



研究2

Asian multicenter prospective study of circulating Tumor DNA Sequencing: A-TRAIN study

A-TRAIN: Ovarian Clear Cell Carcinoma Project

・2020年9月から開始したアジアがん臨床研究ネットワーク事業（ATLASプロジェクト）では、卵巣明細胞がんに対するリキッドバイオプシーでのゲノムプロファイル解析を開始。



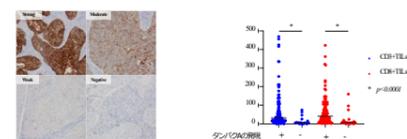
・ベトナム、タイ、シンガポール、フィリピン、マレーシア、日本の6カ国の国際共同研究

・患者登録は終了し、現在解析中。

卵巣明細胞がんに対するアジア多施設共同研究を実施中 A-TRAIN

研究3

卵巣明細胞がんに対するタンパクAの発現解析



- 分子標的薬の標的分子タンパクの発現を評価し、卵巣明細胞がんが治療開発の対象となるかを探索。
- さらに、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の可能性について検討

今後の展望

- まずは、卵巣明細胞がん患者さんへの治療の糸口が見つかるように、引き続き研究を進めていきます。成果がまとまり次第、学術集会や論文としての公表を予定しています。
- 研究成果から卵巣明細胞がんに対する有望な治療が見出された場合は、製薬企業との議論を行い、治療開発を進めていきたいと考えています。

謝辞

- 患者様やご家族からの温かいご寄付により支えられ研究を進めてまいりました。
- 皆様のご支援に心より感謝を申し上げます。
- 皆様のご厚意が新たな治療の開発や医学の進歩につながるように、引き続き努力してまいります。

オルガノイド・スフェロイド培養を用いた 卵巣明細胞がんに対する治療開発

小島 勇貴 Yuki Kojima
(国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

須藤 一起 Kazuki Sudo
(国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

下井 辰徳 Tatsunori Shimoi
(国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

米盛 勸 Kan Yonemori
(国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

研究概要

卵巣がんの病理組織学的診断は上皮性卵巣がんが約80%と多く、漿液性がんが最も頻度が高く、他に類内膜がん、粘液がん、明細胞がんなど様々な組織型が存在します。卵巣明細胞がんは欧米諸国では上皮性卵巣がん全体の約12%を占めるとされますが、日本では上皮性卵巣がんの約30%を占め、アジアで多い希少がんです。近年、日本における卵巣明細胞がんの割合は2002年では23.4%でしたが、2015年には29.1%と増加傾向であることが報告されています。卵巣明細胞がんの特徴は、抗がん剤治療に抵抗性を示すことであり、進行した場合は極めて予後不良な希少がんです。発症頻度が少ないことから、治療の開発が十分行われておらず、卵巣がんで盛んに開発されているPARP阻害薬の対象となるBRCA遺伝子変異を認める割合は少ないです。

今回我々は卵巣明細胞がん患者さんのための治療開発を目標として研究に着手しました。オルガノイド・

スフェロイド培養細胞を用いた研究、リキッドバイオプシーによる遺伝子異常を評価する研究、腫瘍組織のタンパク発現を解析する研究を行ってきた。卵巣明細胞がんの特徴を評価した上でどのような治療が有効であるかを探索することを目的に行ってきました。これらの研究成果はまとも次第、学会発表や論文として報告していく予定です。

これらの研究の成果から、現在我々は卵巣明細胞がんに対する医師主導治験を計画し、現在治験開

始の準備を進めています。将来、卵巣明細胞がんの患者さんに有効な治療を届けたいという目標で行なっております。

最後になりますが、この度は貴重なご寄付を賜り、誠にありがとうございました。ご厚意に深く感謝申し上げます。故人様のご遺志を大切に受け止め、この成果が少しでも多くの方々の未来に繋がることを願い、今後も努力を続けてまいります。



国立がん研究センター 希少がんセンター

ホームページ



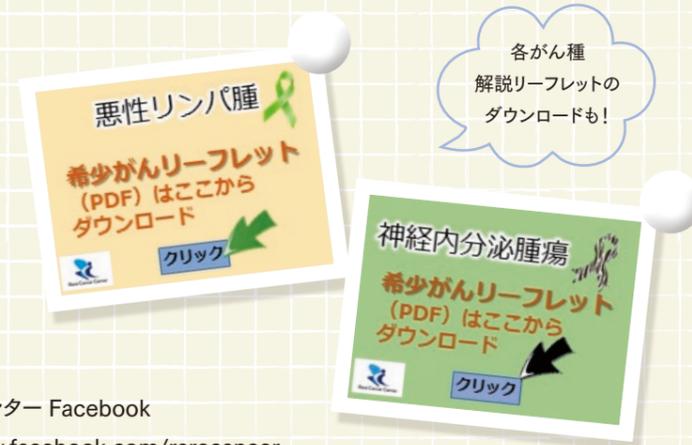
国立がん研究センター 希少がんセンターでは、情報が少ない希少がんに関して幅広い情報提供を行うことを目的として、その診断と治療、研究に関する信頼できる最新情報をホームページ上で公開しています。



代表的な希少がんの概要、診断、治療などの解説を『さまざまな希少がんの解説』という項目で解説しています。

肉腫（サルコーマ）、悪性黒色腫（メラノーマ）、GIST（消化管間質腫瘍）、神経内分泌腫瘍／がん、悪性中皮腫、胸腺腫・胸腺がん、脳腫瘍、眼腫瘍、頭頸部がん、悪性リンパ腫、原発不明がん、小児がんなど、領域別・50音別の目次からご覧いただけます。

また、お探しの情報に素早く簡単にたどり着ける「希少がんリーフレット」もあります。



毎日投稿中!



希少がんセンター Facebook
<https://www.facebook.com/rarecancer>



国立がん研究センター 希少がんセンター HP
<https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/index.html>

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 1 - 7



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

悪性脳腫瘍の遺伝子異常を
より正確に解析できるため
の研究をしました。

希少がん 研究 記念 シンポジウム わたしの研究

AYA世代および壮年世代の悪性脳腫瘍における新規治療
標的探索

最善の治療を選択していただける
よう寄り添いたい



高橋 雅道 たかはし まさみち

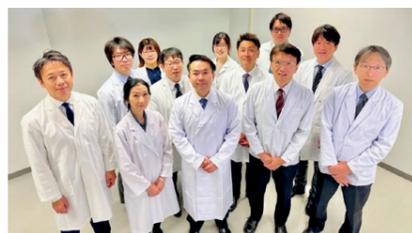
東海大学医学部
脳神経外科 教授

Personal Data

Age : 48歳
星座 : 射手座
家族 : 妻、子供2人、犬1匹
出身地 : 東京都
医師歴 : 23年

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

悪性脳腫瘍の患者さんの治療成績をどうやって
良くするか、若い脳神経外科医が今より幸せに
成長できる環境を
どうやって作るか、
毎日考えています。



Grant No. 1-7

AYA 世代および壮年世代の悪性脳腫瘍における 新規治療標的探索

背景

- 悪性脳腫瘍の予後は不良で、最新の全国がん登録によれば発生頻度は10万人に約4人の代表的な難治性希少がんである。
- 特に小児脳腫瘍では第1位の死亡原因を占め、早急な病態解明と治療開発が喫緊の課題である。
- 近年のがんゲノム医療の発展に伴い本邦でも2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載されたが、新規治療に到達できる患者数は少なくがん患者全体で約10%である。
- これは新規治療薬がまだ少ない事も要因だが、現行のパネル検査はDNAを解析対象としており悪性脳腫瘍で報告される融合遺伝子などの遺伝子異常を発見できていない可能性がある。これまでにRNAを解析対象とする新規遺伝子パネル検査 (Todai Oncopanel; TOP) を用いたパイロット試験を実施し、治療標的となりうる融合遺伝子を見出している。本研究では、TOP RNAパネルを用いて悪性脳腫瘍における新規融合遺伝子を探して治療へ結びつけることを目的とする。

Figure 1. Todai Oncopanel (TOP)の社会実装への経緯



結果の続き

Figure 2. 膠芽腫の25%で融合遺伝子が検出された



Figure 3. TOP RNAパネルは神経膠腫で多くの融合遺伝子を検出できた

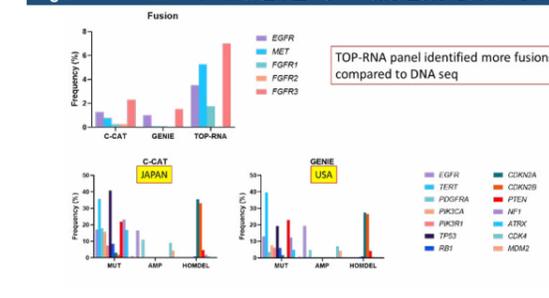


Figure 4. mRNA発現はEGFR変異症例で増加し、ATRX、PTEN、NF1変異症例で低下していた

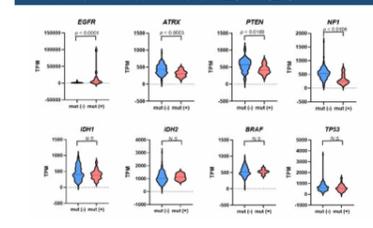


Figure 5. EGFRではコピー数異常と遺伝子発現に高い相関が見られた

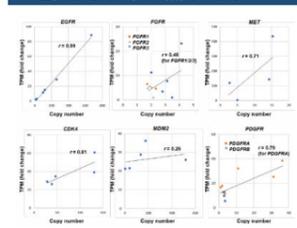


Figure 6. GSEAにより astrocytoma と oligodendrogloma を識別可能だった

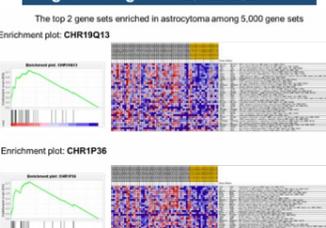


Figure 7. クラスター解析で2つのグループに分けられ、ATXN3遺伝子が膠芽腫の生存に関わると考えられた

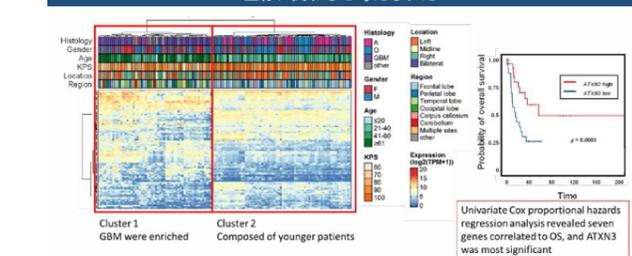
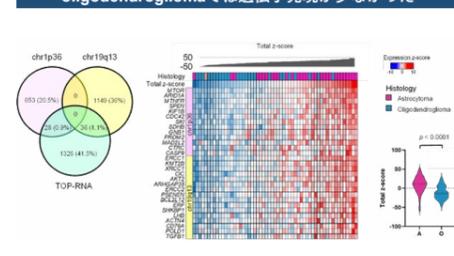


Figure 8. Astrocytomaに比べ oligodendroglomaでは遺伝子発現が少なかった



結論

- TOP-RNAパネルは神経膠腫において融合遺伝子を高率に検出できた。遺伝子発現の解析結果から膠芽腫患者の予後予測が可能になる可能性があり、星細胞腫と乏突起膠腫は明確に区別することが出来た。
- 今回の解析結果により、TOP-RNAパネルは悪性神経膠腫の病理診断における重要な遺伝子解析が可能で、新たな標的遺伝子を見つけることが可能な方法と考えられた。現在保険収載されているがんゲノムパネル検査の中では、研究期間中に社会実装されたGenMine TOPを選択することが推奨される。

AYA 世代および壮年世代の悪性脳腫瘍における新規治療標的探索

高橋 雅道 Masamichi Takahashi

(東海大学医学部 脳神経外科 主任教授、旧：国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 医長)

成田 善孝 Yoshitaka Narita

(国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)

高阪 真路 Shinji Kosaka

(国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野)

市村 幸一 Koichi Ichimura

(杏林大学医学部 病理学教室)

間野 博行 Hiroyuki Mano

(国立がん研究センター研究所 所長 細胞情報学分野)

研究概要

悪性脳腫瘍の予後は不良で、最新の全国がん登録によれば発生頻度は10万人に約4人とすくなく、代表的ないわゆる「難治性希少がん」です。特に、小児においては脳腫瘍が死亡原因の第1位を占めています(第2位は白血病)。そのため、早急な病態解明と治療開発が喫緊の課題となっています。

近年の世界的な「がんゲノム医療」の発展に伴って、本邦でも令和元年(2019年)に2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載され、患者さんのそれぞれの腫瘍が持っている遺伝子異常に対して治療を選択する「個別化医療」への道が開かれました。しかしながら、今回の研究開始時点で新規治療に到達できる患者数は残念ながら全体で約10%でした。これは新規治療薬がまだ少ない事も要因でしたが、同時にその時点でのパネル検査では全ての遺伝子異常を発見できてい

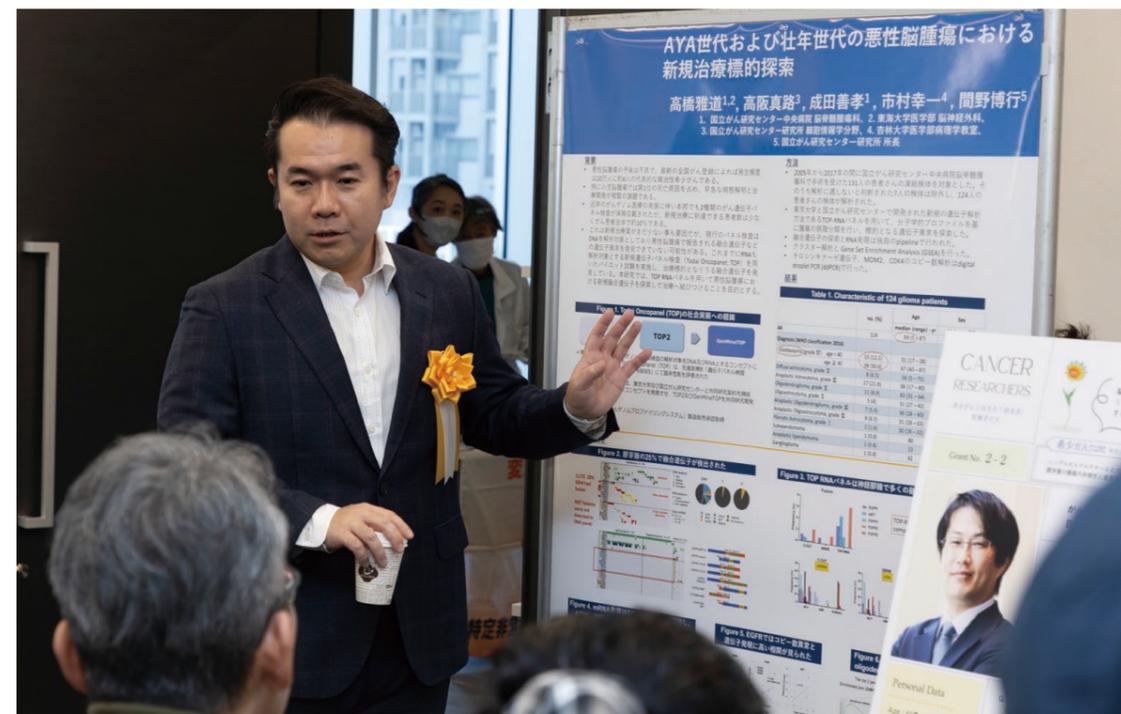
ない可能性があったことも重要な原因と考えられておりました。そこで、本研究では研究開始時には未承認だった新規の遺伝子パネル検査(Todai OncoPanel; TOP)を用いて悪性脳腫瘍における新規融合遺伝子を探索して治療へ結びつけることを目的としました。

研究開始時に既に保険収載されていたOncoGuide NCC オンコパネルシステムとFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルはDNAを解析対象としており、標的とする遺伝子変異、遺伝子増幅を高い頻度で発見できる一方、遺伝子融合では発見できないものがあることが知られていた一方で、今回使用したTOPパネルはDNAパネルとRNAパネルを有しており、多くの融合遺伝子検出やエクソスキッピング検出が可能という特徴を持っていました。すなわち、本研究によって悪性脳腫瘍における遺伝子融合の実態が明らかになれば、本邦の患

者さんに適応可能な新規治療薬開発への道が開かれることが期待されました。

まず、研究初年度の2021年度には国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科データベースを用いて過去の対象症例の洗い出しを行い、それに基づいて保管されていた凍結検体を整理し翌年度の2022年度にかけて具体的な解析に進みました。小児~若年層のAYA世代と、それ以上の40歳以上の壮年層に分けてそれぞれの cohorts を作成して合計131名の患者さんの臨床情報と対応させた腫瘍凍結検体の解析を行いました。研究所細胞情報学分野にて核酸を抽出し、TOP RNAパネルを用いてライブラリを作製し、次世代シーケンサーで解析を行うことで融合遺伝子・エクソスキッピングの探索および発現量解析を実施しました。

その結果、膠芽腫55例中11例(20%)で標的となる融合遺伝子が



同定され、この中には既知の遺伝子異常だけでなく未知の遺伝子異常も含まれていました。また、その他多くの遺伝子解析結果を得ることが出来ました。これらの成果は査

読付きの英文医学雑誌に発表され、悪性脳腫瘍において新しい治療対象の探索目的にはTOPパネルが有用であることを世界に報告することが出来ました。希少がんグラントの

おかげで今後の悪性脳腫瘍の患者さんのために有益な研究成果を発表することが出来ました。研究者一同、心から感謝しています。

研究の成果

〈学会発表〉

高橋雅道「RNAパネルを用いた新規がんゲノムプロファイリング検査による悪性脳腫瘍の遺伝子解析」(第61回日本癌治療学会総会 2023年10月21日 横浜市)

高橋雅道「Todai OncoPanel (TOP) RNAパネルを用いた成人及びAYA世代グリオーマ124例の解析」(第82回日本脳神経外科学会総会 2023年10月26日 横浜市)

Masamichi Takahashi, Feasibility and utility of the novel cancer comprehensive genomic profiling RNA-seq for the identification of therapeutic targets and diagnostic biomarkers in glioma, 28th Annual Meeting of Society for

Neuro-Oncology, 2023/11/18, Vancouver

高橋雅道「悪性脳腫瘍に対するRNAパネルを用いた次世代がんゲノムプロファイリング検査」(第41回日本脳腫瘍学会 2023年12月4日 新潟市)

高橋雅道「高齢社会における悪性脳腫瘍のがんゲノム医療」(第37回老年脳神経外科学会 2024年4月14日 秩父市)

高橋雅道「悪性脳腫瘍のがんゲノム医療の現状」(第44回日本脳神経外科コンgres総会 2024年5月12日 名古屋市)

高橋雅道「脳腫瘍の遺伝子異常」(第42回日本脳腫瘍病理学会 2024年6月1日 呉市)

〈論文発表〉

Shirai Y, Ueno T, Kojima S, Ikeuchi H, Kitada R, Koyama T, Takahashi F, Takahashi K, Ichimura K, Yoshida A, Sugino H, Mano H, Narita Y, Takahashi M, Kohsaka S. The development of a custom RNA-sequencing panel for the identification of predictive and diagnostic biomarkers in glioma. J Neurooncol. 2024 Mar;167(1):75-88. doi: 10.1007/s11060-024-04563-z. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38363490; PMCID: PMC10978676.

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち



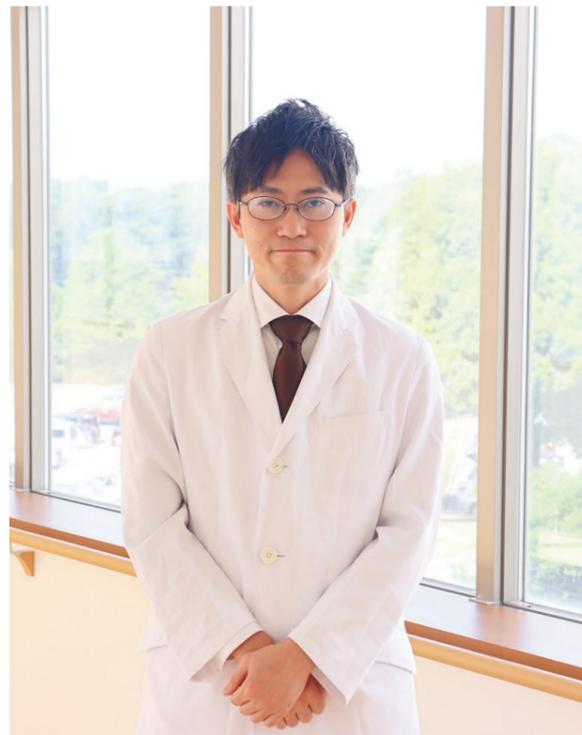
今回の研究を
ひとことと言うと・・・

希少肺癌の肺肉腫様癌に対する将来的な治療を開発するための研究をしました。

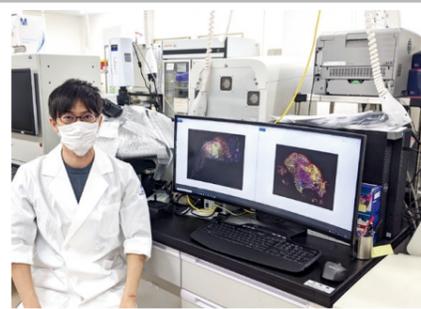
希少がん Grant No. 2-1 わたしの研究

Grant No. 2 - 1

肺肉腫様癌に対する免疫療法開発の基盤研究



より良い腫瘍免疫療法を
確立したい



板橋 耕太 いたはし こうた
国立がん研究センター 先端医療開発センター
免疫トランスレーショナルリサーチ分野 研究職

Personal Data

Age : 39歳
星座 : 獅子座
家族 : 妻、子供2人
出身地 : 東京都
研究歴 : 7年

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

休日は子どもと遠出を
しています。



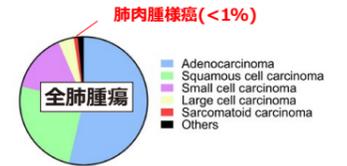
Grant No. 2-1 肺肉腫様癌に対する免疫療法開発の基盤研究

希少がんの患者さんのために何について研究したのか、何に役に立つのか

1. 肺肉腫様癌の患者さんの**新たな治療 (PD-1阻害薬)**を確立しました
2. 治療の利益を得られる患者さんを治療前に見出せる**予測マーカー**を同定しました
3. PD-1阻害薬の効果を高めるための、**次の治療の標的**を見出しました

研究の背景と目的

肺肉腫様癌は肺悪性腫瘍全体の0.1-1%を占める希少肺癌です。従来の細胞障害性抗がん剤の効果が期待できず、非常に予後不良な臨床像が知られています。私達は、肺肉腫様癌の患者さんに対するPD-1阻害薬 (免疫療法) の有効性を検証する医師主導臨床試験 (NCCH1603/1703試験) を実施し、いずれも高い抗腫瘍効果を確認することができました。その一方で、PD-1阻害薬投与にも関わらず、4-5割の患者さんでは病勢の急速な進行がみられました。そこで、臨床試験に参加いただいた患者さんの腫瘍サンプルを集積させていただき、免疫とゲノムの二つの側面から解析を進めることで、**①どのような患者さんにPD-1阻害薬がよく効くかを事前に知る予測マーカーを見つけること、②肺肉腫様癌の患者さんにより良い治療を提供するための次の治療薬の標的候補を見つけること**、を目的として本研究を実施いたしました。



方法

腫瘍細胞
腫瘍細胞の50%以上にPD-L1を発現する未治療の肺肉腫様癌患者さんを対象に、PD-1阻害薬のペムブロシマブ単剤療法 (200mg Q3W) (NCCH1703) を実施しました。1種類以上の化学療法治療後に進行した肺肉腫様癌患者さんを対象に、PD-L1の発現レベルに関わらず、PD-1阻害薬のニボルマブ単剤療法 (3mg/kgまたは240mg Q2W) (NCCH1603) を実施しました。主要評価項目は、中央評価による客観的奏効割合です。
トランスレーショナル解析
臨床試験に参加した患者さんの治療前のFFPEサンプルを集積し、エクソームシーケンスとトランスクリプトームシーケンス、Opal 多重免疫染色システムを用いて、腫瘍のゲノムと免疫のプロファイリングを実施し、効果との関連を解析しました。

結果(1)

【Waterfall plot (腫瘍がどれくらい治療によって小さくなったか)】



(コメント)
NCCH1703試験では、68.2%の患者さんに効果が認められました。NCCH1603試験では、30.8%の患者さんに効果が認められました。
もともとの治療が3-5%の効果であり、いずれも非常に高い有効性を認めました。

【無増悪生存期間 (どれくらい治療効果が続いたか)】



PD-1阻害薬の治療の効果が続いた期間を示しています。
NCCH1703試験では、中央値として15.2ヶ月、NCCH1603試験では、2.3ヶ月でした。
特筆すべき点として、効果が長期間継続している患者さんがいらっしゃる点です。

【エクソームシーケンス (遺伝子異常の解析)】



がんの遺伝子の異常を調べています。一般的な肺癌の方にも検出される遺伝子異常 (KRAS/EGFR, MET exon14 skipping変異など) を、肺肉腫様癌の患者さんでも多く検出しました。
ARID1Aという遺伝子の機能が失われていると、治療効果が高いことが示唆されました。

【トランスクリプトームシーケンス (遺伝子発現の解析)】



腫瘍全体の遺伝子の発現 (どれくらいそれぞれの遺伝子が産生されているか) を評価しています。効果があった方はT細胞などの免疫関連の遺伝子が多く、効果がない方はコラーゲンなどの細胞外マトリックスの関連の遺伝子が多いことがわかりました。

細胞外マトリックス: 細胞を取り囲む「クッション」や「足場」のようなもの

結果(2)

【多重免疫染色】赤が効果があった患者さんのデータ、青が効果がなかった患者さんのデータです

がんを攻撃する免疫細胞



CD8陽性T細胞やCD4陽性T (Tconv) 細胞といったがん細胞を攻撃する免疫細胞や、PD-1 (過剰な免疫の攻撃をブレーキする分子) を発現したCD8陽性T細胞やCD4陽性T細胞は、効果のあった患者さんで多く認められました。

免疫を抑制する免疫抑制性細胞



免疫を抑制する抑制性T (Treg) 細胞やM2マクロファージといった細胞も、効果のあった患者さんで多く認められました。
ここから、治療の効果があった患者さんは、癌を攻撃する免疫細胞が多く、これらの免疫細胞を抑えこむために、抑制性の因子 (PD-1やLAG-3, TIGIT) や抑制性の細胞 (抑制性T細胞、M2マクロファージ) が働いていると考えられます。
これらのブレーキを外す治療を追加することで、より高い治療効果が期待できます。

がん細胞を実際に認識するT細胞の解析



癌組織には、癌を認識するCD8陽性T細胞と癌を認識できないCD8陽性T細胞 (バスタナート細胞) がいます。CXCL13は近年、癌を認識するCD8陽性T細胞を検出できるマーカーとして報告があります。本研究では、CXCL13が、効果がある患者さんを治療前に見出す、非常に精度の高いマーカーとして使用できることがわかりました。

線維芽細胞



がん細胞のコラーゲン発現



PD-1阻害薬の効果がなかった患者さんは、がん細胞が多くのコラーゲン産生細胞を産出しており、細胞外マトリックスを構築している可能性が示唆されました。

結論と今後の展望

- ・本研究から、**PD-1阻害薬が肺肉腫様癌の患者さんの治療のキーとなる薬剤**になることがわかりました。
- ・**CXCL13というマーカーが、治療前に効果がある患者さんを予測するための、精度の高いマーカー**になることがわかりました。今後実際の臨床に活かすことができると考えております。
- ・**抑制性の因子や抑制性の免疫細胞、コラーゲン産生細胞など、新たな治療標的を複数見出すことができ、肺肉腫様癌の患者さんの次の治療開発に役立てることができる**と考えております。

肺肉腫様癌に対する免疫療法開発の 基盤研究

板橋 耕太 Kota Itahashi

(国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 / 国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫トランスレーショナルリサーチ分野 ユニット長)

藤原 豊 Yutaka Fujiwara

(国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 / 愛知県がんセンター 呼吸器内科)

後藤 悌 Yasushi Goto

(国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科)

研究概要

今回研究の対象とした肺肉腫様癌は、肺の悪性腫瘍全体の0.1～1%を占めるごく稀な肺がんで、従来の抗がん剤(細胞障害性抗腫瘍薬)による治療効果が十分に得られず、早期に病状が悪化する患者さんが多いことが知られています。こうした背景から、より効果的な新規治療法の開発が急務とされてきました。私たちは、肺肉腫様癌に対する免疫療法(PD-1 阻害薬)の可能性に注目し、医師主導臨床試験(NCCH1603 試験と NCCH1703 試験)を実施しました。その結果、これまでの治療では期待できなかった高い抗腫瘍効果が確認され、PD-1 阻害薬の有効性を明らかにすることができました。一方で、同じ治療法でも効果が低く、急速に病状が悪化してしまう患者さんが一定数いることがわかってきており、効果が患者さんごとに異なる原因を解明するための研究を進めています。具体的には、腫瘍の遺伝子変異や

遺伝子発現の解析(エクソーム解析・トランスクリプトーム解析)と、腫瘍組織にどのような免疫細胞が浸潤しているかを調べる多重免疫染色などを組み合わせて、包括的に検討を行っています。

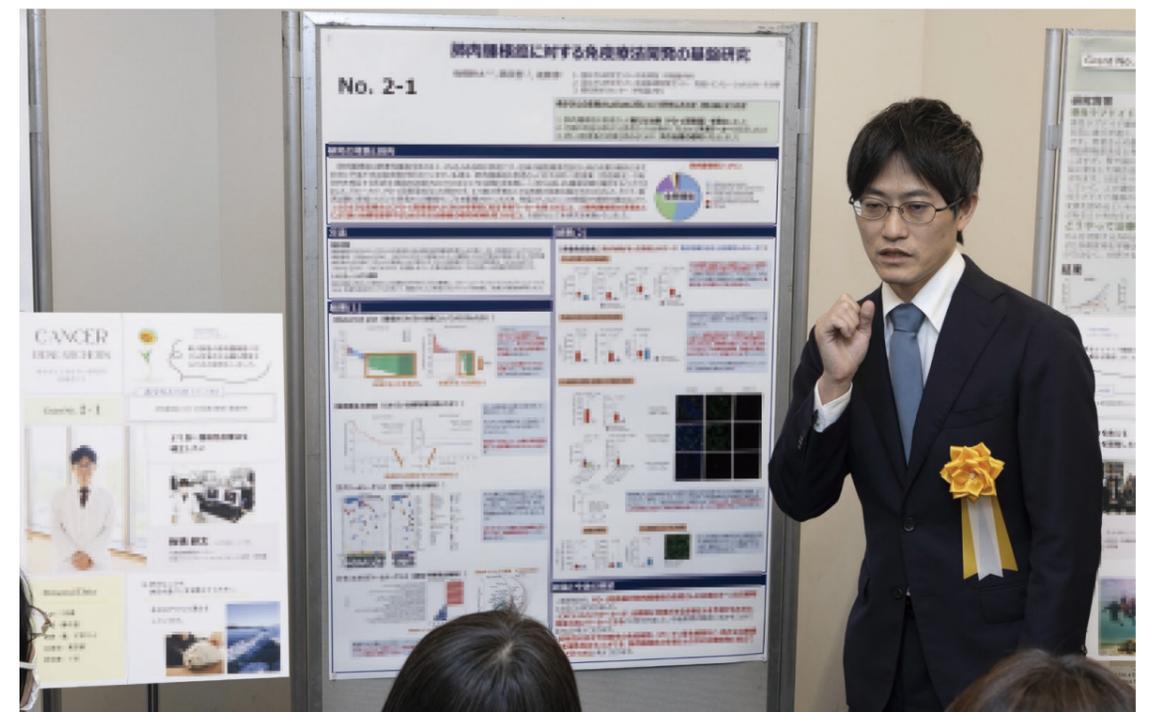
1. 遺伝子解析(エクソーム解析・トランスクリプトーム解析)

- 肺肉腫様癌の患者さんから得られた腫瘍組織を用いて、がん細胞の持つ遺伝子変異や、どの遺伝子がどの程度働いているか(発現量)を網羅的に調べました。その結果、一般的な肺がんの原因となるドライバー遺伝子(KRAS 遺伝子変異、MET 遺伝子エクソン14 スキッピング変異、EGFR 遺伝子変異など)が肺肉腫様癌の患者さんでも確認されました。さらに ARID1A という遺伝子が壊れている症例で、PD-1 阻害薬の効果が高い可能性が示唆されました。
- 免疫細胞の遺伝子発現を詳しく

調べると、効果が認められた患者さんでは、腫瘍内にT細胞(腫瘍に対する免疫で最も重要な免疫細胞)を含めた多くの免疫細胞が浸潤し、腫瘍に対する免疫反応を高めるさまざまな遺伝子が高発現していました。一方で、治療に抵抗を示す患者さんの腫瘍組織では、コラーゲンや細胞外マトリックス(細胞を取り囲む『クッション』や『足場』のようなもの)関連の遺伝子発現が高く、これらが免疫細胞の浸潤を妨げる要因となっている可能性が示唆されました。

2. 多重免疫染色による解析

- 先程の遺伝子発現のデータをより詳しく調べるために、多重免疫染色による解析を実施しています。
- 抗腫瘍免疫応答において重要なCD8 陽性T細胞、CD4 陽性T細胞に加えて、免疫を抑制する抑制性免疫細胞の制御性T細胞やマクロファージ、好中球など



がどの程度腫瘍の中に入り込んでいるか、さらにそれらの細胞がもつPD-1 やLAG-3、TIGIT、CTLA-4 といった、「免疫制御に関わる分子」がどのように発現しているのかを調べました。治療の効果が認められた患者さんでは、腫瘍を攻撃しているT細胞だけではなく、免疫を抑えて邪魔をする制御性T細胞やマクロファージという免疫細胞も、同時に多く腫瘍に入り込んでいることがわかりました。

- また、効果がある患者さんで特に注目したのは、CXCL13 というサイトカインをつくるT細胞です。このCXCL13 陽性T細胞が腫瘍内に多い患者さんでは、PD-1 阻害薬が優れた抗腫瘍効果を示すことがわかりました。CXCL13 陽性T細胞は「どの患者さんに免疫チェックポイント阻害薬が有効か」を予測する優れた指標になると期待されます。
- さらに、がん細胞そのものを詳しく解析すると、一部の肺肉腫様

癌のがん細胞がコラーゲンや細胞外マトリックスを多く産生していることがわかりました。コラーゲンなどが「バリア」のように働き、免疫細胞が腫瘍に入り込めない状態をつくってしまい、免疫療法の治療効果が下がる可能性があります。実際、コラーゲンを多く作り出すがん細胞が多く認められる症例ではPD-1 阻害薬の効果が低い傾向が認められました。

これらの結果から、肺肉腫様癌には「免疫細胞がよく浸潤し、PD-1 阻害薬が効きやすいタイプ」と、「がん細胞が作り出すコラーゲンなどにより免疫細胞がブロックされ、効きにくいタイプ」が存在することがわかりました。さらに、「PD-1 阻害薬が効きやすいタイプ」でも、有効な免疫を抑えこむ多彩な免疫抑制メカニズムが働いていることを見出すことができました。今後は、免疫療法を開発することで、PD-1 阻害薬の効

果をより引き出せる可能性があると考えます。また、CXCL13 陽性T細胞の有無を詳しく調べることで、どの肺肉腫様癌の患者さんにPD-1 阻害薬が合うかを見極められるかもしれません。

私たちは、このような研究で得られた知見を活かして、患者さん一人ひとりの遺伝子情報や腫瘍内の免疫環境に合った「個別化医療」を目指しています。希少な肺肉腫様癌での研究は困難も多いですが、新しい治療法を生み出すために、論文発表の形で情報を共有しながら研究を進めてまいります。最終的には、免疫療法のメリットを最大限に引き出し、治療抵抗性に打ち勝つ新たな治療戦略を構築していきたいと考えています。

最後になりましたが、今回の研究を実施するにあたり、希少がんグラントにご寄付くださった患者さんやご家族の皆さまからのご支援が大きな支えとなりました。改めて心より感謝を申し上げます。

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 2 - 2



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

脳腫瘍になぜ治療が効かなくなるのか原因を明らかにするための研究です。

希少がん 脳腫瘍 わたしの研究

シングルセルマルチオームとマルチサンプリングを用いた
膠芽腫の腫瘍内多様性と進展形式の解明

がんを治る病気にすることを
目指しています



鈴木 啓道 すずき ひろみち

国立がん研究センター研究所
脳腫瘍連携研究分野 分野長

Personal Data

Age : 44歳
星座 : 蟹座
家族 : 妻、長女、長男、次男
出身地 : 静岡県袋井市
研究歴 : 13年(その前は脳神経外科医7年)

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

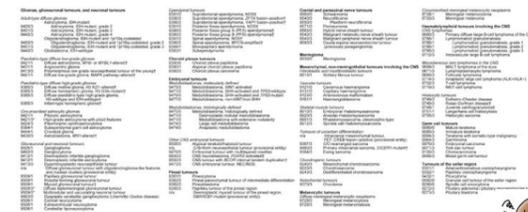
研究者たちとおいしい
食事とお酒を飲みながら
最先端の研究について語
り合うこと。
家族で遊びに行くこと。



Grant No. 2-2

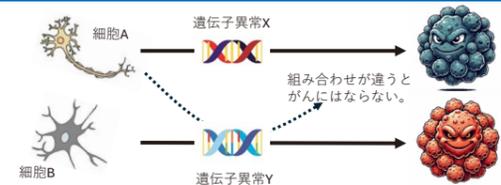
シングルセルマルチオームとマルチサンプリングを用いた膠芽腫の
腫瘍内多様性と進展形式の解明

脳腫瘍の分類



130種類以上に分類される。なぜこんなに多い？

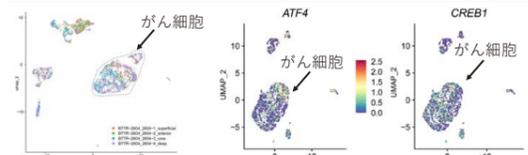
細胞によって、「がん」になる遺伝子異常が異なる



起源細胞 × 遺伝子異常 → がん

起源細胞と遺伝子異常の決まった
組み合わせが生じることで
がんが起る。

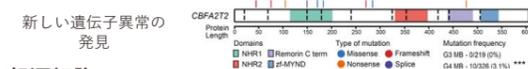
膠芽腫ではこのようなデータが得られる



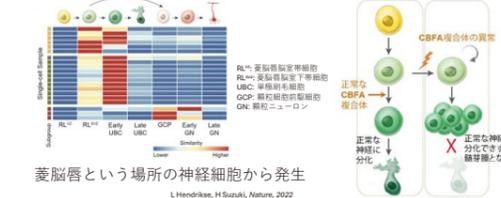
20,000細胞の遺伝子の
状態が見える。 がん細胞の中でも遺伝子の
状態は異なる。

起源細胞と変異がわかった。

遺伝子異常

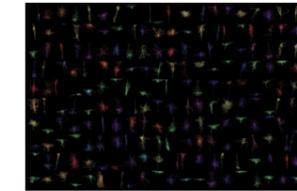


起源細胞



脳はたくさんの種類の細胞によって構成されている

脳には、**3,000**種類の細胞がある。



人体の中で最も細胞の種類が
多い臓器。
それぞれの細胞が違う特徴を
持っている。



正常の細胞のカタログが作られている

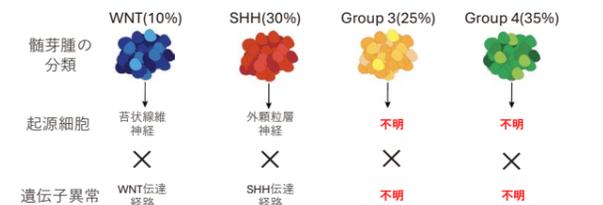


正常な細胞の特長がどんど
ん調べられている。



正常細胞のカタログと
がん細胞を比べることができる。
似ているのが起源細胞の可能性。

どんな成果がある？ 髄芽腫の場合



治療開発に繋げるためにはなぜ髄芽腫がはっせいするのか解明する必要がある

どんな治療に繋がる？



シングルセルマルチオームとマルチサンプリングを用いた膠芽腫の腫瘍内多様性と進展形式の解明

鈴木 啓道 Hiromichi Suzuki

(国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野 分野長)

成田 善孝 Yoshitaka Narita

(国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 科長)

研究概要

脳腫瘍は約130種類に分けられ、それぞれに異なる特徴がある。このようにたくさんの種類ができる理由は、脳が体の中で最も多くの種類の細胞でできているからである。それぞれの細胞で特有の遺伝子の異

しく調べると、「腫瘍のもとになった細胞」と「起きている遺伝子の異常」の関係がわかり、病気の原因が少しずつ明らかになってきている。

私たちは、いろいろな種類の悪性脳腫瘍を対象に、遺伝子の異常を調べたり、腫瘍のもとになる細胞を探したりすることで、病気の仕組みを解き明かしてきている。1つ1つの細胞を詳しく調べると、どの細胞がどのように遺伝子を働かせているかを調べることができ、この技術を使うことで病気の仕組みを詳しく調べ

果的な治療法も見つかっていなかった。私たちは、独自に開発した方法を使って遺伝子の異常を調べた結果、「CBFA 複合体」と呼ばれる、細胞の中で遺伝子の働きを調整するタンパク質を作る遺伝子に異常が起きていることを発見した。

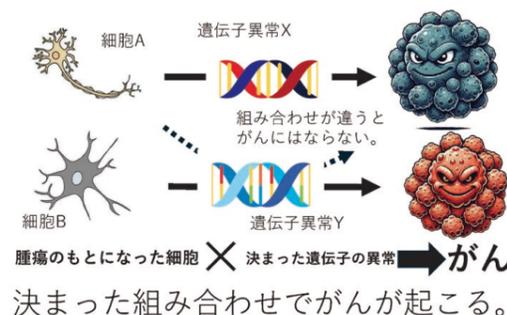


図1: がんが起こるには決まった組み合わせが必要

常が起きることで、がんが発生することがわかってきた。

最近では、1つ1つの細胞を詳しく調べられる技術が進み、脳にあるさまざまな細胞の特徴がわかってきた。この技術を使って脳腫瘍を詳

として、髄芽腫という脳腫瘍に関する研究がある。髄芽腫は「WNT」「SHH」「Group 3」「Group 4」という4つのタイプに分けられるが、Group 3とGroup 4の病気の成り立ちはこれまでわかっておらず、効

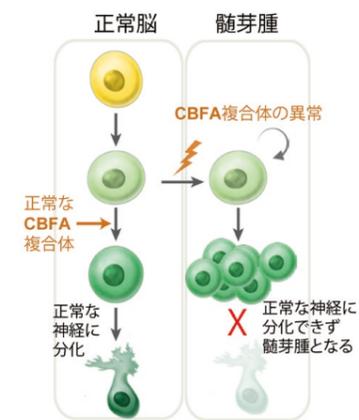


図2: 髄芽腫がなぜ起こるのかが明らかになった

さらに、1つ1つの細胞を調べる技術を使い、髄芽腫のもとになった細胞を探したところ、この細胞は発達中の脳の「菱脳唇(りょうのうしん)」と呼ばれる部分にある神経のも

とになる細胞であることがわかった。この細胞ではCBFA複合体がうまく働かなくなること、正常な神経に成長できなくなり、本来なくなるはずの細胞が残り、髄芽腫ができることを明らかにした。この研究により、これまでわからなかったGroup 3とGroup 4の病気の成り立ちがわかり、新しい治療法の開発につながる

ことが期待できる。このように、1つ1つの細胞を詳しく調べる技術を使って、さまざまな脳腫瘍の原因や仕組みを解き明かしている。遺伝子の異常と腫瘍のもとになる細胞の関係がわかれば、これまでのように遺伝子異常を標的とする治療だけでなく、腫瘍のもとになる細胞を直接狙う治療や、がんになる前の細胞をあらかじめ取り除く治療が考えられるようになる。また、腫瘍のもとになる細胞がわかると、iPS細胞や動物を使った病気のモデルを作ることができ、研究のさらなる進展が期待できる。



図3: 将来の治療の発展に繋がる

研究の成果

〈学会発表〉

1. 中島拓真、成田善孝、鈴木啓道「マルチオーム解析による成人神経膠腫の多様性の解明」(AACR2023 米国癌学会 2023年4月17日 オーランド)
2. 鈴木啓道「悪性脳腫瘍に対する新規遺伝子異常の発見と分子基盤の解明」(第82回日本癌学会学術総会 2023年9月23日 横浜)
3. 中島拓真、成田善孝、鈴木啓道「マルチオーム解析が明らかにする悪性神経膠腫の腫瘍間・腫瘍内多様性」(第82回日本癌学会学術総会 2023年9月23日 横

浜)

4. 中島拓真、成田善孝、鈴木啓道「マルチオーム解析が明らかにする悪性神経膠腫の腫瘍間・腫瘍内多様性」(米国脳腫瘍学会 2023年11月17日 バンクーバー)
5. 中島拓真、成田善孝、鈴木啓道「大規模マルチオーム解析によるGlioblastoma, IDH-wild typeの分子異常機構の解明」(第41回日本脳腫瘍学会 2023年12月3日 新潟)

〈論文発表〉

1. A Visvanathan, O Saulnier, T Nakashima, H Suzuki, L, MD Taylor et al. Early rhombic lip Protogenin+ve stem cells in

- a human-specific neurovascular niche initiate and maintain group 3 medulloblastoma. Cell. Aug 22;187(17):4733-4750.e26. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.011. 2024
2. IShibahara, T Nakashima, H Suzuki, T Kumabe et al. Evolving driver mutations in adult-onset SHH-medulloblastoma originated from radiological cerebellar abnormality. J Neuropathol Exp Neurol. Sep 1;83(9):791-794. doi: 10.1093/jnen/nae051. 2024
3. T Nakashima, Y Narita, H Suzuki et al. Development of a rapid and comprehensive genomic profiling test supporting diagnosis and research for gliomas. Brain Tumor Pathology. 2024:1-11
4. LD. Hendrikse, P Haldipur, O Saulnier, T Nakashima, TE. Werbowetski-Ogilvie, H Suzuki, KJ. Millen, Michael D. Taylor et al. Failure of human rhombic lip differentiation constitutes medulloblastoma. Nature. 609(7929):1021-1028. 2022

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 2 - 3

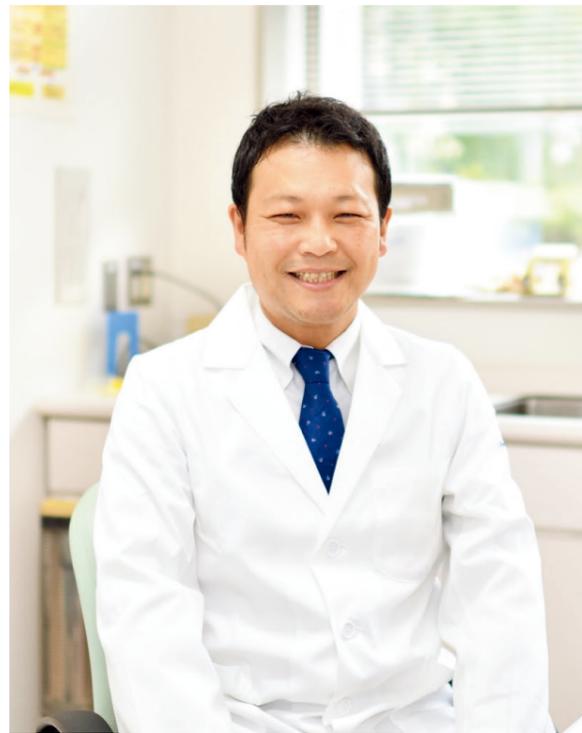


今回の研究を
ひとことと言うと・・・

超希少疾患における
病態解明の研究です。

希少がん シラノシラノ わたしの研究

MDM2増幅末梢発生軟部肉腫 (MDM2-amplified soft tissue peripheral sarcoma : MSPS) の病態解明および診断治療標的の開発



骨軟部腫瘍の
治療を行っています



小林 英介 こばやし えいすけ

国立がん研究センター中央病院
骨軟部腫瘍科・リハビリテーション科 医師

Personal Data

Age : ④

星座 : みずがめ座

家族 : ④

出身地 : 埼玉県

医師歴 : 24年



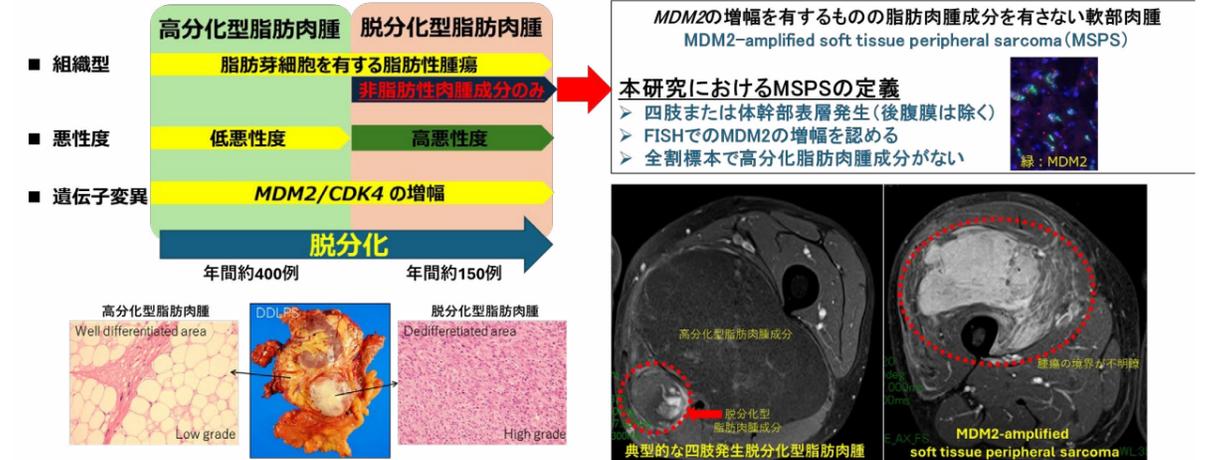
Grant No. 2-3

MDM2 増幅末梢発生軟部肉腫

(MDM2-amplified soft tissue peripheral sarcoma : MSPS) の
病態解明および診断治療標的の開発

～ MSPS は脱分化型脂肪肉腫と同一疾患であるのか否か?～

MSPSにおける脱分化型脂肪肉腫との比較と定義



脱分化型脂肪肉腫 (DDLPS) は、MDM2に代表される12q13-15領域の高度増幅を特徴とし、高分化型脂肪肉腫成分と非脂肪性の脱分化成分で構成される軟部肉腫である。一方で、実臨床ではMDM2遺伝子増幅を有するものの、高分化脂肪肉腫成分を有さない軟部肉腫が存在する。しかしこの腫瘍が定義されていない新しい腫瘍なのか、脱分化型脂肪肉腫であるのかは分かっていない。本研究は、四肢・体幹部表層に生じたこの軟部肉腫をMDM2 amplified soft tissue peripheral sarcoma (MSPS)と仮称し、DDLPSと臨床病理学および分子生物学的に比較検討することで、MSPSの軟部肉腫としての位置づけを確立し、新たな治療開発に繋げることが目的として始まった。

2011年以降、当院で切除された四肢・体幹部表層発生であるDDLPS群23例・MSPS群15例を対象とし症例を抽出し、臨床病理的特徴(切除時年齢、性別、大きさ、断端、予後)および放射線学的特徴を検討した。DDLPSは全例免疫染色あるいはFISHでMDM2の増幅を確認し、HE染色で高分化成分と高悪性度である肉腫成分が併存していることを確認した。MSPSも全例FISHでMDM2の増幅を確認し、全割標本で高分化脂肪肉腫成分がないことを確認した。放射線学的特徴は、腫瘍の浸潤の有無をMRI T2強調像あるいはGd造影T1強調像で軸位断あるいは糸状断で評価した。さらにMSPSのうち解析基準を満たす14例を対象に全エクソンシーケンス (WES) を施行し、我々が過去に検討したDDLPS37例のWESデータと今回解析したMSPS群の解析結果を比することで、分子生物学的な特徴を評価した。

解析の結果、MSPSはDDLPSといずれも軟部肉腫としての予後は相対的に他の軟部肉腫に比して良好であった。しかしMRI画像では浸潤能が異なる臨床学的性質を有しており、MSPSではその浸潤能を反映してか、術後断端陽性が有意に多く、臨床学的には異なっている点を認めた。一方でMSPSのゲノムにおける特徴からはMSPSがDDLPSのサブグループである可能性も示唆される結果が得られた。現在DNAメチル化解析、RNAシーケンシングによるさらなる比較検証を行い、両群の関連性を検証する予定である。

本研究成果が社会や臨床に還元されること

MSPSのような超希少肉腫の研究は、臨床や病理診断を実際に行っている現場に携わる研究者以外からは生まれにくいものである。本研究結果でMSPSが脱分化型脂肪肉腫のサブグループである場合には新たな診断基準の確立に繋がるという意義だけでなく、脱分化型脂肪肉腫で行われている新規治療薬開発がMSPSにも適応になる可能性が高い。

- ◆ 本研究における研究者の申告すべきCOIはありません
- ◆ 本研究は希少がん Grant II および JSPS 科研費 22K09415 の助成を受けたものです

MDM2 増幅末梢発生軟部肉腫

(MDM2-amplified soft tissue peripheral sarcoma : MSPS) の 病態解明および診断治療標的の開発

～ MSPS は脱分化型脂肪肉腫と同一疾患であるのか否か?～

小林 英介 *Eisuke Kobayashi*

(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)

関田 哲也 *Tetsuya Sekita*

(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)

戸田 雄 *Yu Toda*

(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)

吉田 朗彦 *Akihiko Yoshida*

(国立がん研究センター中央病院 病理診断科)

市川 仁 *Hitoshi Ichikawa*

(国立がん研究センター研究所 臨床ゲノム解析部門)

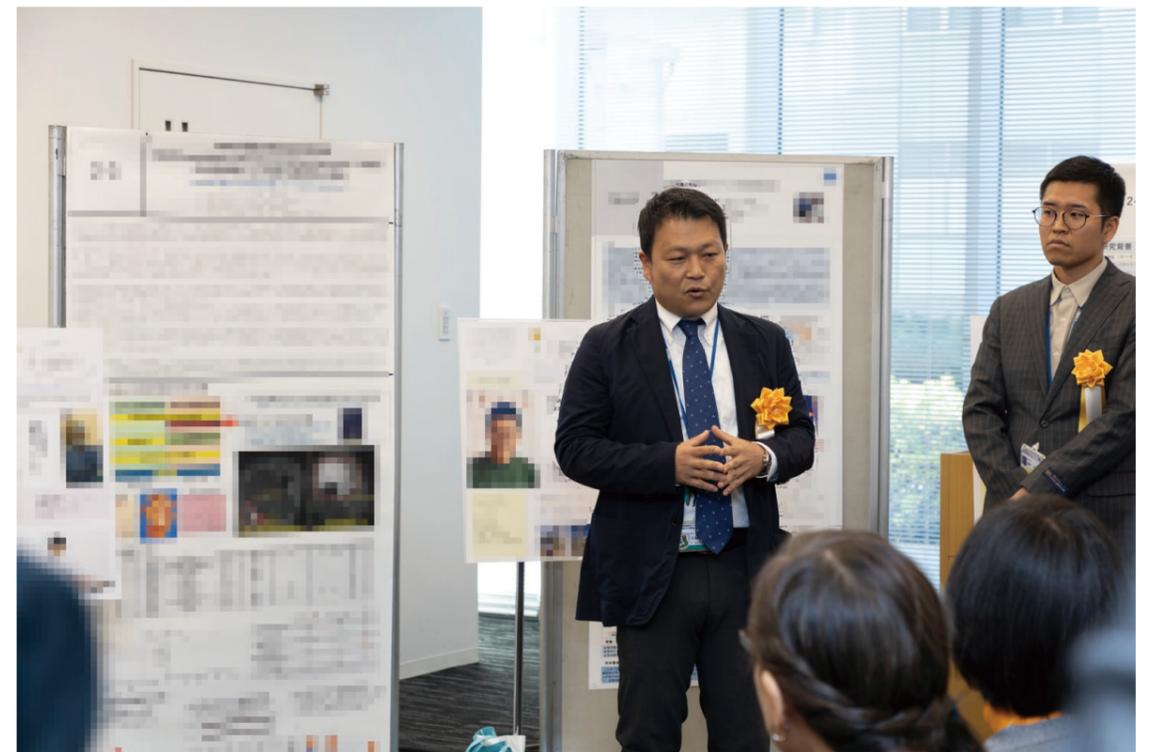
研究概要

近年は肉腫においても遺伝子診断に基づく疾患概念が確立し、治療開発には正しい診断が求められる時代である。軟部肉腫で最も多い脂肪肉腫の1つである脱分化型脂肪肉腫(DDLPS)では2q14-15(MDM2/CDK4)の遺伝子増幅が関わっており、診断にも有用である。一方で我々は脂肪肉腫成分を全く有さない未分化肉腫における同様の遺伝子増幅の存在に注目しており、これらをMDM2-amplified soft tissue peripheral sarcoma(MSPS)と仮称した。これが脱分化型脂肪肉腫か否かに関しては世界でもまだ結論が出ていない。MSPSは極めて希少な肉腫のために定義そのものが確立しておらず、臨床や

予後に関する詳細な状況も不詳である。現在までの我々の後方視的なMSPSの臨床データ解析では臨床的には典型的な脱分化型脂肪肉腫を異なる点を指摘しており、MSPSは新規疾患概念である可能性を念頭においているが、その証明においては遺伝子レベルでの比較解析が必要である。本研究の目的はゲノム解析によるMSPSの新たな疾患概念としての確立および、MDM2や脱分化を標的とした新規治療開発に繋げることである。

研究対象は2011年以降、当院で切除された四肢・体幹表層発生であるDDLPS群23例・MSPS群16例を対象とし症例を抽出し、臨床病理的特徴(切除時年齢、性別、大きさ、断端、予後)および

放射線学的特徴を検討した。DDLPSは全例免疫染色あるいはFISHでMDM2の増幅を確認し、HE染色で高分化成分と高悪性度である肉腫成分が併存していることを確認した。MSPSも全例FISHでMDM2の増幅を確認し、全割標本で高分化脂肪肉腫成分がないことを確認した。放射線学的特徴は、腫瘍の浸潤の有無をMRI T2強調像あるいはGd造影T1強調像で軸位断あるいは糸状断で評価した。MSPSのうち解析基準を満たす14例を対象に(全エクソンシーケンス(WES)、DNAメチル化解析、RNAシーケンシング(RNASeq)を施行し、我々が過去に報告したDDLPS37例のWESデータと今回解析したMSPS群の解析結果を比することで、



分子生物学的な特徴を評価した。

今回の研究で放射線学的な検討からはMSPS群はDDLPS群より明らかに腫瘍の組織浸潤性が高く、術後の断端陽性率も高いという特徴を有していた。一方で両群の予後における有意差は認めなかった。また遺伝学的解析の結果からはMSPS群はDDLPS群と同一疾患である可能性が考慮され、DDLPSの中のサブグループである可能性が示唆された。現在DNAメチル化解析、RNAシーケンシングによるさらなるDDLPS群との比較検証を行っており、両群の関連性をさらに検証する予定である。

MSPSのような超希少肉腫においては、臨床や病理診断を実際に行っている現場レベルで行われる研究以外では成立しない。このため希少がんグラントを活用して行うことができる研究としては非常に意義深い。MSPSを臨床学的および分子生物学的に検討することで、一連の疾患概念の固有性を検証し、本邦から

発信される新たな疾患概念の確立およびWHO次期改訂時に新たな概念としての引用も期待される。またDDLPSとの臨床および分子遺伝学的な比較解析を行うことでさらにわれわれが国立がん研究センターで解析したDDLPSの全ゲノム解析結果の活用ができる。さらにはMSPSが新規概念として確立した場合には多施設共同研究のプラットフォームでの活用により、症例数を拡大した検討が期待できる。加えて現在MDM2やCDK4を標的としたDDLPSなどの分子標的薬の開発や治療が実臨床レベルでも進んでいる。希少がんではあるが、MDM2/CDK4の遺伝子増幅を標的としたMSPSの新規治療開発に繋がることも十分に期待できることから、本研究が社会や臨床に還元される成果は大変大きいと考えている。

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/医療者たち

Grant No. 2 - 4



米盛 勸 よねもり かん
国立がん研究センター中央病院
腫瘍内科 医師



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

治療選択肢が乏しいがんにおける治療開発のキッカケを探す研究です。

希少がん 希少がん 希少がん わたしの研究

副腎皮質がんにおける Wnt/ β カテニン経路異常を同定する最適なバイオマーカーの確立と免疫微小環境との関連の検討

腫瘍内科の一員として、
薬でがんを治せる
夢の時代の実現に向けて
活動しています。
人類が火星を歩くのと
我々の夢の実現の
どちらが早いかな？

Personal Data

Age : ④
星座 : 乙女座
家族 : ④
出身地 : 鹿児島県
医師歴 : ④



Grant No. 2-4

副腎皮質がんにおける Wnt/ β カテニン経路異常を同定する最適なバイオマーカーの確立と免疫微小環境との関連の検討

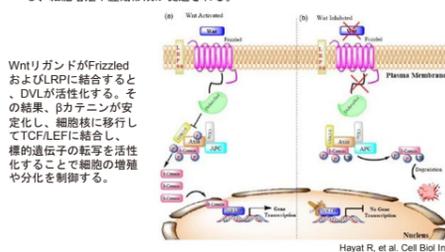
背景

【疫学・治療】
副腎皮質がんは100万人当たり0.3人程度の年間発症数の希少がんである。40-50歳代で発症し、やや女性に多い。40-60%で副腎皮質ホルモンを分泌する機能性腫瘍であり、診断時に遠隔転移を有する症例が約70%を占める。

【切除不能・転移例は薬物療法が治療の主体となる。】
ミトタン（オペプリム®）は副腎に対して選択的な細胞壊死作用を有し、ステロイドの合成阻害、副腎皮質の萎縮をもたらす薬剤であり、副腎皮質癌に対して唯一承認されている薬剤である。転移再発症例の標準治療はミトタン単剤もしくはミトタン+EDP（エトポシド、ドキソルビシン、シスプラチン）療法であるが、生存期間は約1年と予後不良であり、新規治療開発が望まれる。

【新規治療開発】
副腎皮質がんでは、約40%でWnt/ β カテニン経路の体細胞遺伝子異常（ZNR3 19.3%, CTNNB1 15.9%, APC 3.3%）を認める²。また、Wnt/ β カテニン経路の体細胞遺伝子異常を有する症例は予後不良³であることも知られており、治療標的として期待されている。

Wnt/ β カテニン経路
Wntは分泌性糖タンパク質であり、Wntシグナル伝達経路を活性化することにより、増殖・分化・細胞運動・極性など、多岐にわたる細胞の応答を制御する。がんにおいては、APC遺伝子やCTNNB1（ β カテニン）遺伝子の変異、Axin1/Axin2の欠損により、 β カテニンの分解が阻害され、経路の恒常的な活性化が生じ、細胞増殖や腫瘍形成が促進される。



WntリガンドがFrizzledおよびLRPに結合すると、DVLが活性化される。その結果、 β カテニンが安定化し、細胞核に移行してTCF/LEFに結合し、標的遺伝子の転写を活性化することで細胞の増殖や分化を制御する。

Wntリガンド非存在下では、 β カテニンは分解複合体（APC, Axin, GSK3 β およびCK1）によってリン酸化され、分解される。この状態では、転写因子TCF/LEFは抑制因子と結合し、標的遺伝子の発現は抑制される。

近年複数のWnt標的治療薬の開発が進んでいるが、Wnt/ β カテニン経路異常を同定するよいバイオマーカーがなく、免疫染色における評価法も確立されていない。さらに、国内で保険承認されているがん遺伝子プロファイル検査（GenMineTOPを除く）では、ZNR33遺伝子の異常を検出できない。最適なバイオマーカーの確立、ならびにWnt/ β カテニン経路異常と免疫微小環境の関連を明らかにすることで、新規治療の臨床開発を促進できる可能性がある。

結果

図1. 対象症例の選択

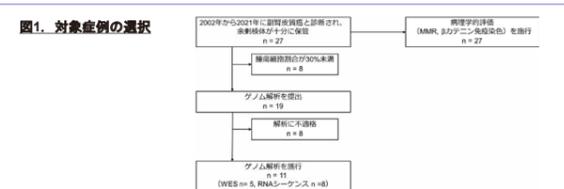


表1. 患者背景 (n = 27)

患者背景	全症例 (n = 27)	β カテニンIHC陽性 (n = 11)	β カテニンIHC陰性 (n = 16)
年齢中央値、歳 (範囲)	59 (18-75)	59 (18-75)	59 (18-75)
ECOG PS, n (%)			
0	13 (48.2)	5 (45.5)	8 (50.0)
1	12 (44.4)	4 (36.4)	8 (50.0)
2	2 (7.4)	2 (18.2)	0 (0.0)
性別, n (%)			
男性	12 (44.4)	5 (45.5)	7 (43.8)
女性	15 (55.6)	6 (54.5)	9 (56.3)
病期, n (%)			
I	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (6.2)
II	5 (18.5)	0 (0.0)	5 (31.3)
III	5 (18.5)	1 (9.1)	4 (25.0)
IV	13 (48.2)	8 (72.7)	5 (31.3)
再発	3 (11.1)	2 (18.2)	1 (6.2)
がん家族歴, n (%)			
あり	11 (40.7)	8 (72.7)	3 (18.7)
なし	16 (59.3)	3 (27.3)	13 (81.3)
MMR, n (%)			
pMMR	25 (92.6)	11 (100)	14 (87.5)
dMMR	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (12.5)

表2. 体細胞変異と β カテニンIHCの関連 (n = 5)

症例	遺伝子変異	β カテニンIHC
1	AXIN2 (VAF 0.016)	陰性
2	RNF43 (VAF 0.043)	陰性
3	なし	陰性
4	なし	陰性
5	なし	陰性

図2. 3抗体による β カテニン免疫組織化学染色 (IHC) の一致率

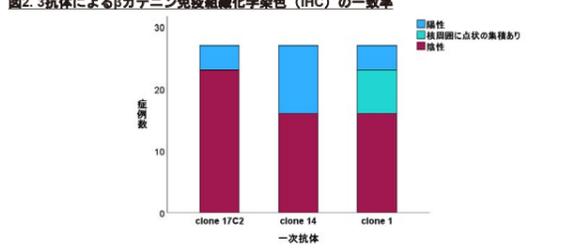


図3. 遺伝子発現と β カテニンIHCの関連 (n = 8)

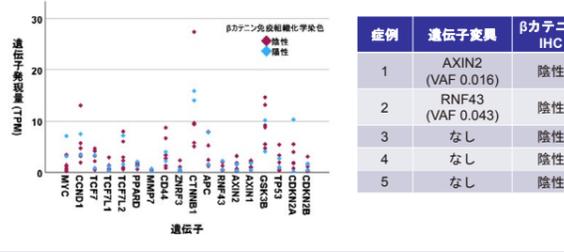


表2. 遺伝子発現と β カテニンIHCの関連 (n = 8)

遺伝子	β カテニン免疫組織化学染色
CTNNB1	陽性
CTNNB1	陰性
CTNNB1	陽性
CTNNB1	陰性
CTNNB1	陽性
CTNNB1	陰性
CTNNB1	陽性
CTNNB1	陰性

目的

- 副腎皮質がん患者の腫瘍検体、血液検体を用いて遺伝子解析および蛋白発現解析を行い、Wnt/ β カテニン経路異常を同定する最適なバイオマーカーの確立の検討を行う。

方法

- 国立がん研究センター中央病院において、2002年1月1日~2021年12月31日までに診療を受けた副腎皮質がん患者のうち、診断や治療のために採取された検体から日常診療に使用された後の余剰検体が十分に保管されている患者を対象とした。
- 包括的同意に基づく余剰血液検体、腫瘍検体と、診療録から抽出した臨床病理学的情報を用いた後ろ向き観察研究である。
- 組織切片からDNAおよびRNAを抽出し、全エクソシーケンス (WES) およびRNAシーケンス (RNA-seq) を実施した。
- 3つの抗体 (clone 17C2, clone 14, clone 1) を用いて β カテニンの免疫組織化学染色 (IHC) を行い、蛋白発現を解析した。また、MMR評価には、MSH6、PMS2などを用いたIHCを行った。

考察・結論

- 本研究では約40%の症例で β カテニンIHCが陽性であった。一方で、使用した一次抗体により β カテニンの発現評価が異なることが示された。
- Wntターゲット遺伝子の高発現と β カテニンIHC陽性との関連は、示されなかった。
- 本研究では β カテニンIHC陽性例のWES解析ができなかったことから、Wnt/ β カテニン経路の遺伝子異常と β カテニンIHC陽性との関連を検討できなかった。

今後の展望

- β カテニンIHCの評価方法の標準化および、他の解析手法もふまえたWnt/ β カテニン経路異常の同定における正確な評価法の確立が必要である。

参考文献

- Fassnacht M, et al. N Engl J Med 366:2189-97, 2012
- Zheng S et. Cancer Cell 29:723-736, 2016
- Assié G, et al. Nat Genet 46:607-12, 2014
- Liu, J., et al. Sig Transduct Target Ther 7, 3, 2022

副腎皮質がんにおける Wnt/ β カテニン経路異常を同定する最適なバイオマーカーの確立と免疫微小環境との関連の検討

米盛 勸 Kan Yonemori
 (国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

北台 留衣 Rui Kitadai
 (国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

小島 勇貴 Yuki Kojima
 (国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

吉田 裕 Hiroshi Yoshida
 (国立がん研究センター中央病院 病理診断科)

市川 仁 Hitoshi Ichikawa
 (国立がん研究センター研究所)

研究概要

〈背景〉

副腎皮質がんは100万人当たり0.3人程度の年間発症数の希少がんであり、切除不能・転移例の生存期間は約1年と予後不良である。副腎皮質がんの約40%がWnt経路の遺伝子異常(ZNRF3 22%, CTNNB1 17%, APC 6%)を認め、治療標的として期待されている。しかし、日本人における変異プロファ

イルは報告が乏しく、がん遺伝子プロファイル検査ではZNRF3遺伝子異常を検出できない。さらに免疫染色における最適な評価法が確立されていないため、Wnt経路異常を臨床上特定できない。

新規治療として免疫チェックポイント阻害薬が期待されているが、奏効割合は6-23%と様々である。Wnt経路異常は腫瘍浸潤リンパ球(TILs)減少と関連し、免疫チェック

ポイント阻害薬の抵抗性に関連している可能性がある。

〈目的〉

本研究の目的は、オミクス解析を用いてWnt経路異常を同定する最適な手法を確立し、さらに免疫微小環境との関連を明らかにすることである。

〈方法〉

包括同意が得られており、NCCバイオバンクに保管されている副腎皮質がん患者の腫瘍組織の選定を行った。27例に対し、複数の抗体を用いてMMRおよび β カテニンの免疫染色を実施した。さらに腫瘍細胞割合が30%未満の症例を除外し、19例でDNA、RNAの抽出を行った。その結果解析可能であった、5検体で全エクソンシーケンス、8検体でRNAシーケンスを行った。



〈結果・考察・結論〉

全エクソンシーケンス、RNAシーケンスに関しては現在も解析途中であり、解析結果が出たら結果・考察をまとめる。



国立がん研究センター 希少がんセンター

待合の掲示板



共通の悩みをもつ方と知り合ってみませんか？

国立がん研究センター中央病院（東京都 築地）の1階にある希少がんセンターの待合は、患者さん同士が直接交流できる“まれ”な場所でもあります。

ホームページやセミナーなどで得ることが難しい情報を、待合の掲示板で紹介しています。

患者会や支援団体、イベントなどの情報を随時公開しているほか、150冊を超える寄贈書籍が並ぶ「希子（まれこ）の図書室」も。ここは、希少がんで悩む患者さんたちをつなぐ場でもあるのです。



上部タペストリー
 制作：がんフォト*がんストーリー（2018年）



冊子『もっと知ってほしい○○のこと』
 制作：認定NPO法人 キャンサーネットジャパン



希少がんセンター待合の掲示板のご案内
https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about_rcc/050/index.html

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

難治性の希少がんである
血管肉腫に対する新しい治療
標的分子を見出しました。

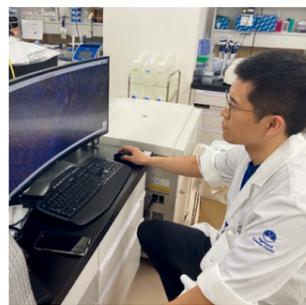
希少がん 希少がん 希少がん 希少がん 希少がん

Grant No. 2 - 5

血管肉腫の免疫学的プロファイリングと新規治療戦略の確立



基礎研究によって、新しい
治療法の開発に貢献したい



奥村 元紀 おくむら げんき

国立がん研究センター 先端医療開発センター
免疫トランスレショナルリサーチ分野 特任研究員

Personal Data

Age : 32歳

星座 : 山羊座

家族 : 妻、娘2人

出身地 : 大阪府吹田市

研究員歴 : 3年 (研究歴10年)

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

3歳と1歳の娘と遊ぶことが日々の楽しみです。
子どもの遊び場を探すことにハマっています。



Grant No. 2-5 血管肉腫の免疫学的プロファイリングと新規治療戦略の確立

本研究の目的

病理組織標本を用いた多重免疫染色および次世代シーケンスを中心とした網羅的免疫ゲノム解析により、血管肉腫の腫瘍免疫微環境を明らかにし、細胞株やマウスモデルを用いて、新規治療戦略を提案する。

方法・結果

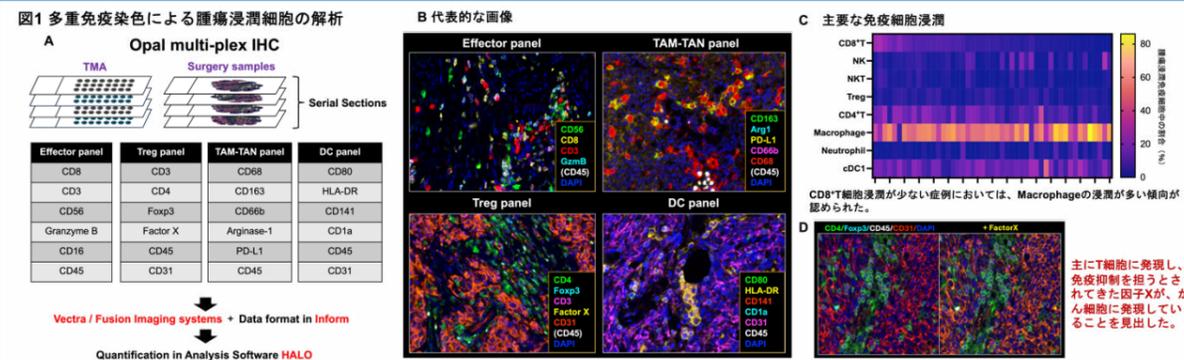


図2 Public dataの再解析

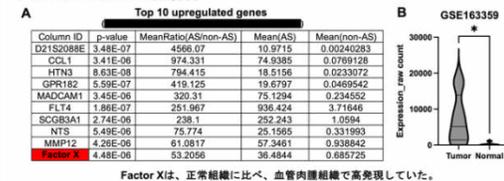


図3 がん種横断的な因子X発現解析

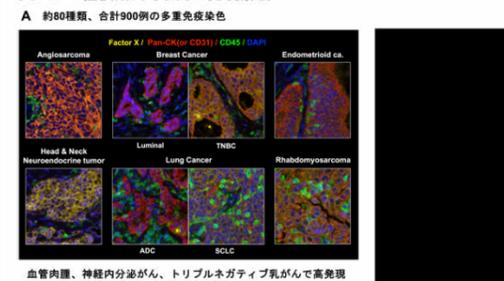
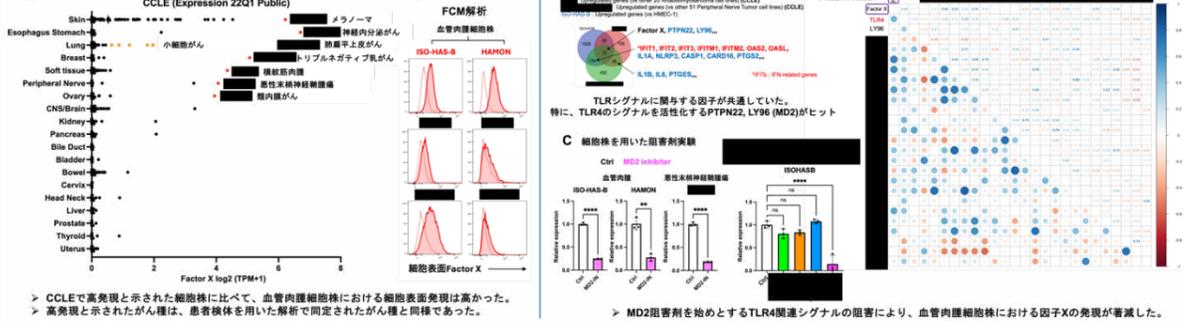


図4 抗体治療における標的分子としての潜在性検討



考察・結論

血管肉腫をはじめとする「因子X高発現がん」としての新しいカテゴリーを提唱し、がん細胞由来因子XIは抗体による治療標的となり得ることを実証した。製薬会社と共同開発した抗体の薬効は、マウスモデルにおいては、マクロファージによる抗体依存性食食活性 (ADCP) に依存する可能性が示唆された。血管肉腫がん細胞における因子Xの発現は、TLR4シグナルの活性化が関与していることが示唆された。

* 分子の特定や特許に関連し得る結果については黒塗りで非表示であること、ご了承ください。

5 奥村元紀

5 奥村元紀

血管肉腫の免疫学的プロファイリングと 新規治療戦略の確立

奥村 元紀 Genki Okumura

（国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫トランスレーショナルリサーチ分野 特任研究員）

研究概要

〈背景・目的〉

皮膚や軟部組織に発生する血管肉腫は、肉腫全体の約2%を占める希少がんであり、半数以上が肺や胸膜に転移し、5年生存率15%程度と予後不良のがんである。主な治療法は外科的切除であるが、境界不明瞭かつ高い浸潤性がゆえに、高頻度に再発する。薬物療法としては、第一選択薬としてパクリタキセルが用いられるが、これも効果は一時的である場合が多く、放射線治療もまた同様である。パゾパニブなどチロシキナーゼ阻害剤をはじめとする分子標的薬についても開発が行われているものの、やはりほとんど全ての患者で転移、再発を来す。その他未開拓の免疫療法においては、T細胞に発現する免疫抑制性受容体であるPD-1を標的とした抗体医薬、つまり、免疫チェックポイント阻害剤が近年もっとも期待される治療法であり、血管肉腫においてもその効果を検証する必要がある。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤の効果は、腫瘍遺伝子変異量や、細胞傷害性T細胞や制御性T細胞などの免疫細胞浸

潤によって制御されるため、血管肉腫の詳細な腫瘍免疫微小環境について網羅的かつ詳細な解析が必要である。

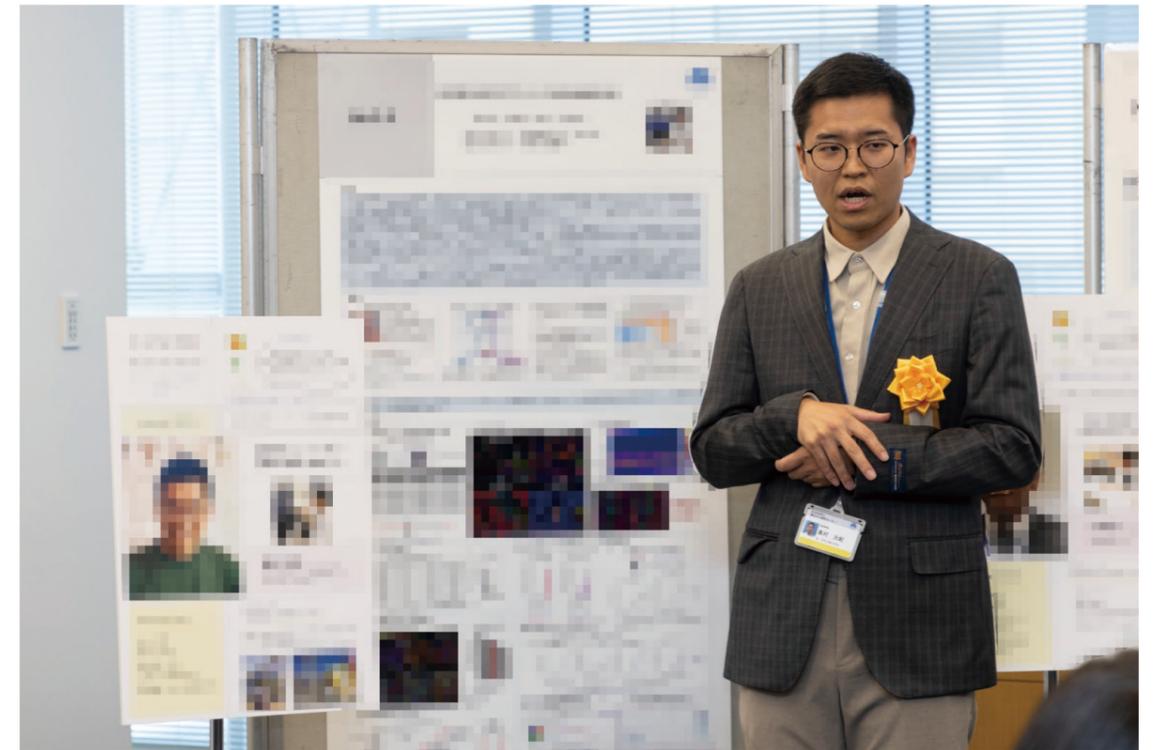
そこで、本研究では、病理組織標本や凍結保存された腫瘍浸潤リンパ球(TIL)および末梢血単核球(PBMC)を用いて、血管肉腫を免疫・ゲノムを網羅的にプロファイリングし、腫瘍免疫微小環境を明らかにすること、特に、血管肉腫が免疫監視から逃れ急激に進展する機序に着目し、新たな治療標的の創出を目指す。

〈方法・結果〉

中央病院皮膚腫瘍科で集積された57例の病理組織標本FFPEと、申請者が樹立したTILパネルを用いて多重免疫染色を実施し、制御性T細胞やNK細胞などのリンパ球系細胞、マクロファージや樹状細胞などミエロイド系細胞など多様な免疫細胞の浸潤を解析した。その結果、偶然にも、これまで制御性T細胞や細胞傷害性T細胞に発現するとされ、すでに治療標的として世界各国で臨床試験が行われている因子Xが、血管肉腫のがん細胞に

発現していることが明らかになった。さらに、公開されている血管肉腫のRNAシーケンスの結果を再解析すると、Foxp3やCD8AなどT細胞関連分子と因子Xの発現に相関は認められなかったにも関わらず、血管肉腫のがん細胞で高発現するとされている遺伝子であるMYCとは強い相関を認めた。つまり、遺伝子レベルでも因子Xが血管肉腫のがん細胞に高発現していることを示唆していた。「がん細胞における因子Xの発現」という新しい知見を、がん種横断的に検証するため、約80種類、900例の症例にて因子Xの発現を多重免疫染色法により解析した結果、神経内分泌腫瘍や一部の乳がん、横紋筋肉腫など難治性のがんが特に高い発現を示すことが明らかになった。さらに、血管肉腫における因子Xの細胞表面発現を解析するため、血管肉腫細胞株であるISO-HAS-Bを因子Xに対する抗体で染色した結果、細胞表面に強く発現していることが確認できた。

がん細胞由来因子Xの治療標的としてのポテンシャルを検証するため、遺伝子導入技術により因子X



を強制発現させたマウス肉腫細胞株を樹立し、皮下腫瘍モデルにおける抗体治療を実施した。その結果、因子Xを強制発現させていない腫瘍に対して抗マウスX抗体は効果を示さなかった一方で、因子X強制発現腫瘍に対しては著しい腫瘍縮小効果を認めた。興味深いことに、マクロファージを除去したマウスにおいては抗マウスX抗体による腫瘍縮小効果が消失したことから、抗体依存性細胞貪食作用(ADCP)のメカニズムによるものであることが示唆された。これらの知見を元に、製薬会社との共同研究を開始し、抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)およびADCPの効果を高めた新規抗体医薬の効果、ヒト血管肉腫細胞を用いた実験により検証した。その結果、抗ヒトX抗体はNK細胞のADCC活性およびマクロファージのADCP活性を亢進し、効率的ながん細胞殺傷効果を発揮した。さらに、同様の機能を有する、マウス因子Xに対する抗体を用いたマウス

治療モデルにおいても、抗PD-1抗体との併用により腫瘍が完全に消失するほどの明らかな治療効果が認められた。したがって、因子Xは治療標的として十分に期待できると考えられた。

〈結論・将来展望〉

本研究で見出された因子Xは、製薬会社と共同開発により、新規抗体を用いた血管肉腫に対する治療標的として有望であることが示され、すでに一部のがん種に対して、臨床試験が開始している。血管肉腫患者のリクルートメントは未着手であるが、今後対象がんの追加を目指している。また、因子Xがなぜ血管肉腫や神経内分泌腫瘍で高発現するのか、分子メカニズムの解明も進めていく。

CANCER RESEARCHERS

希少がん向き合う研究者/ 医療者たち



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

将来の肉腫様がん患者さんの
診断や治療をより良くするた
めの研究をしました。

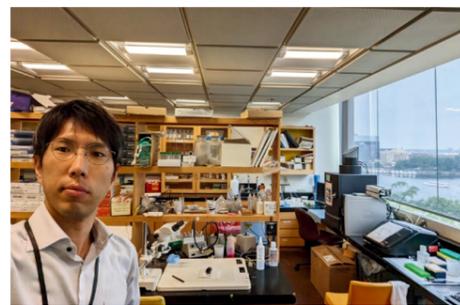
希少がん 希少がん 希少がん わたしの研究

Grant No. 2 - 6

肝がんの肉腫様変化に関わるゲノム異常解明を目指した基盤構築



多くの患者さんの幸せにつながる
成果を届けたい



森末 遼 もりすえりょう

Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital
Edwin L. Steele Labs, Department of Radiation Oncology
Research Fellow

Personal Data

Age : 38歳
星座 : 水瓶座
家族 : 妻、長女、長男
出身地 : 広島県福山市
研究歴 : 約2年 (それ以前は消化器・肝胆膵外科医歴11年)

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

ハイキングにハマっています (なかなか行けません
が)。休日は子どもたちのサッカーを応援したり、
一緒に練習したりしています。



Grant No. 2-6 肝がんの肉腫様変化に関わるゲノム異常解明を目指した基盤構築

研究背景

- 肝細胞がん(肝がん)はまれに肉腫様形態を伴うことがありこの肝がんは肉腫様肝がんと病理診断されますが、肉腫様形態への変化(肉腫様変化)の根幹をなすメカニズムはまだわかっていません。
- 肉腫様肝がんは極めて予後不良であり病理診断以外の診断法や有効な治療法は確立していないことから疾患の理解を深めることは臨床意義があります。
- 肉腫様形態は通常の肝がんの形態と大きく異なることから肝がんの肉腫様変化には何らかの特異的なゲノム異常(ここでは遺伝子の変異や発現の異常とします。)が関与する可能性があるかと仮説を立てて検討しました。

仮説: 肝がんの肉腫様形態への変化には特異的なゲノム異常が関与する。

目的

肉腫様肝がんの肉腫様成分と肝がん成分それぞれの遺伝子を解析することで、肝がんの肉腫様変化に関わる遺伝子の変異や発現の異常を明らかにすること。

結果1: 患者背景

年齢(歳)	36例
性別 男性(例、%)	68 (54-83)
性別 女性(例、%)	32 (89)
肝臓病	
C型肝炎ウイルス(例、%)	16 (44)
B型肝炎ウイルス(例、%)	3 (8)
B型+C型肝炎ウイルス(例、%)	3 (8)
アルコール(例、%)	5 (14)
代謝異常(例、%)	3 (8)
不明(例、%)	6 (17)
術前治療あり(例、%)	7 (20)
病期(UICC-B期)	
I/II/III/IV(例、%)	11 (31) / 16 (44) / 7 (19) / 2 (6)

1 参考までに各施設における通常型肝がん切除例連続66例の生存曲線を併記しています。

結果2: 遺伝子変異の解析

未公表のため削除

Sa成分 腫瘍遺伝子変異量の高い(≥10)症例は9例(41%)でした。

遺伝子異常の種類

- ミスセンス
- フレームシフト
- ナンセンス
- スプライシング
- プロモーター領域
- 解析不適合
- 異常なし

組織形態分類

- 多形細胞型
- 紡錘形細胞型
- 巨細胞型
- Sa成分
- C成分

注: 2症例以上に異常がみられた遺伝子を掲載!

結果3: MAP関連遺伝子変異の機能解析

未公表のため削除

結果4: 遺伝子発現の解析

主成分解析

未公表のため削除

遺伝子発現の特徴

- 遺伝子発現パターンは成分間で類似していません。
- Sa成分においてがんの悪性化に関わる上皮間葉移行、細胞増殖、および免疫応答に関連した遺伝子群の発現上昇を認めました。
- CD274(免疫チェックポイント分子であるPD-L1をコードする遺伝子)はSa成分において有意に高値でした。

発現変動遺伝子解析

未公表のため削除

遺伝子セットエンリッチメント解析

未公表のため削除

*上皮間葉移行とは... 上皮系 間葉系 上皮系細胞が間葉系形質を獲得する現象でがんの悪性化に関わります。 遼周! 治療抵抗性!

考察・結論

- 肉腫様肝がんにおける遺伝子変異の特徴として高い腫瘍遺伝子変異量(4.1%)とMAP関連変異(23%)が同定されました。
- 実験結果からMAP関連遺伝子変異はがん細胞の増殖を抑える本来の機能を喪失した機能喪失変異である可能性が示唆されました。
- 系統樹解析の結果からSa成分とC成分はそれぞれ共通した祖先(通常型肝がん)から進化(分化)したものと考えられました。
- 遺伝子変異シグネチャや遺伝子発現パターンは成分間で明らかに違いは見られませんが、Sa成分ではがんの悪性化に関わる上皮間葉移行に関連した遺伝子の発現上昇などが特徴的でした。
- これらをまとめると肝がんにおける肉腫様変化は遺伝子変異の蓄積にともなう肝がんの間葉系分化とみなせる可能性が示唆されました。

今後の展望

- MAP関連遺伝子変異が肉腫様肝がんの診断マーカー、あるいは肝がんの肉腫様変化を予測するマーカーとなりうるか変異がみられた症例を集積し検討を行います。
- 高い腫瘍遺伝子変異量やPD-L1発現を認めたことから抗PD-L1阻害薬などの免疫療法の効果を期待できる可能性があり治療開発に向けた検討を行います。
- 肉腫様肝がんは間葉系分化を伴うがんであるという疾患概念を提案します。

肝がんの肉腫様変化に関わるゲノム異常解明を目指した基盤構築

後藤田 直人 Naoto Gotoda
(国立がん研究センター東病院 肝胆脾外科)

森末 遼 Ryo Morisue
(Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Edwin L. Steele Labs, Department of Radiation Oncology Research Fellow)

小嶋 基寛 Motohiro Kojima
(国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科)

高阪 真路 Shinji Kosaka
(国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野)

研究概要

〈はじめに〉

肝がん細胞は本来いびつな球に近い形をしています。稀に円柱形の両端が尖った紡錘形へと形態が変化することがあります。これを病理学的に肉腫様変化と呼びます(下図)。肝がんの腫瘍のなかに肉腫様に変化したがん細胞が一定程度存在することを顕微鏡で確認できた場合、その肝がんは肉腫様肝がんとして診断されます。肉腫様肝がんは非常に悪性度が高く、たとえ手術できれいに切除したとしても6割の患者さんに1年以内の再発を認めたことが過去の研究で分かっています。現在の医療では、手術などで摘出した腫瘍を顕微鏡でみる以外に診断方法がないことから早期診断は難しく、また肉腫様肝がんに対する有効な治療法はまだ確立していません

。このような現状を克服するために肉腫様肝がんについて理解を深めることには意義があります。本研究は肉腫様肝がんの特徴であるがん細胞の肉腫様形態に着目し、肉腫様形態の肝がん細胞と通常型の肝がん細胞のゲノム(遺伝子)解析をそれぞれ行い比較することで、肝がんの肉腫様変化に関わる遺伝子異常を明らかにしようとするものです。これにより肉腫様肝がんの成り立ちを理解することの助けになるだけでなく、診断や治療の発展につながる可能性があります。

〈対象と方法〉

1997年から2020年の期間に国内4施設で手術を受けて肉腫様肝がんと病理診断された患者さん36名(38腫瘍)を対象としました。各施設で収集した手術標本のホルマリン固定パラフィン包埋切片について顕微鏡で観察することで肉腫様形態のがん細胞からなる成分(Sa)と通常型のがん細胞からなる成分(C)を同定し、各成分を分取したの

ちにDNAとRNAを抽出し全エクソン解析(遺伝子変異の解析)とRNAシーケンス(遺伝子発現の解析)を実施しました。

〈結果と将来展望〉

全エクソン解析(遺伝子変異の解析)の結果、4割の肉腫様肝がん患者さんにおいて腫瘍遺伝子変異量が高いことがわかりました。個別の遺伝子変異については、変異頻度の高かった順にTP53、TERT、MAP関連遺伝子、ARID1A、ARID1BやCTNNB1遺伝子の変異を認めました。これらの遺伝子変異のうちMAP関連遺伝子は通常型の肝がんでは1%程度にのみ認められる稀な遺伝子変異であることからMAP関連遺伝子変異は肉腫様肝がんの特異的な遺伝子変異であることが示唆されました。上記の遺伝子変異はSa成分とC成分のそれぞれに同等の頻度で認められ、成分間の違いは明らかではありませんでした。

次に系統樹解析において9割の

肉腫様肝がん症例においてSa成分とC成分との間で共通した遺伝子変異を一つ以上認めたことからSa成分とC成分はそれぞれ共通した祖先から進化したものと推察されました。つまり、遺伝子変異の蓄積のパターンからも肉腫様肝がんはもと通常型肝がんだったものから肉腫様形態のがん細胞に変化(分化)したものであることが示唆されました。

RNAシーケンス(遺伝子発現の解析)の結果では、遺伝子発現パターンはSa成分とC成分との間で類似していました。C成分と比較してSa成分で発現の高かった遺伝子群は、上皮間葉移行、細胞増殖、免疫応答に関連した遺伝子群でした。上皮間葉移行とは、隣り合う細胞同士が強固に結びつき移動しにくい上皮系細胞が、細胞間の結びつきが緩んで自由に動き回る間葉系細胞の性質を獲得する現象のことですが、がんの悪性化に関わりますが、遺伝子発現解析の結果からSa成分は上皮間葉移行が特徴的であることが示唆されました。また、Sa成分では宿主の免疫の働きを抑えるタンパクであるPD-L1をつくるCD274という遺伝子発現が上昇していたことがわかりました。

以上の結果をまとめると、肝がんにおける肉腫様変化は遺伝子変異

の蓄積にともなう肝がんの間葉系がん細胞への分化とみなせる可能性が示唆されました。

今後、肉腫様肝がんの特異性の高かったMAP関連遺伝子変異が肉腫様肝がんの診断あるいは将来の肝がんの肉腫様変化の予測に役に立つかどうか検討を行います。また、高い腫瘍遺伝子変異量やCD274遺伝子発現を認めたことを踏まえると他の臓器の肉腫様がんと同様にPD-L1阻害薬などの免疫療法の効果を期待できる可能性があり

治療開発に向けた検討を行います。最後に本研究成果を学会や論文で公表することで肉腫様肝がんは間葉系分化を伴う肝がんであるという疾患概念を提唱していきたいと考えています。

研究の成果

〈学会発表〉

森末 遼、小嶋基寛、鈴木利宙、中面哲也、後藤田直人、石川俊平「臓器横断的な肉腫様ないし未分化形態を有する癌における腫瘍免疫微小環境の検討：新たな臓器横断的アプローチの提案」(第26回日本外科病理学会学術集会 2022年

11月19日)本発表はU-40シンポジウムにおいて優秀演題賞を受賞し注目されました。

森末 遼、小嶋基寛、鈴木利宙、中面哲也、後藤田直人、石川俊平「Clinicoimmunological study of sarcomatoid carcinoma across organs」(第20回日本臨床腫瘍学会学術集会 2023年3月16日)

〈論文発表〉

Morisue, R., Kojima, M., Suzuki, T., Watanabe, R., Sakamoto, N., Sakashita, S., Harada, K., Nakai, T., Ishii, G., Nakatsura, T., Gotohda, N., Ishikawa S. Common clinicopathological and immunological features of sarcomatoid carcinoma across organs: A histomorphology-based cross-organ study. International Journal of Cancer, 153, p1997-2010, 2023.

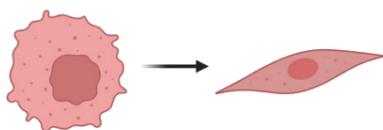


図:肝がん細胞の肉腫様変化

CANCER RESEARCHERS

希少がん向き合う研究者/医療者たち

Grant No. 2 - 7



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

顎骨壊死で困る方を減らしたい。
安心して過ごせるための一歩となる研究を目指しました。

希少がん 顎骨壊死 わたしの研究

治療晚期障害として放射線性顎骨壊死を発生し、治療や生活に問題を抱える頭頸部がん患者の後ろ向きコホート研究

常に患者さんの視点で考えられる
よう心掛けています



八岡 和歌子 やつおか わかこ
国立がん研究センター中央病院
歯科 歯科医師

Personal Data

Age : ㊞
星座 : ㊞
家族 : ㊞
出身地 : ㊞
歯科医師歴 : ㊞

Q.好きなことや、休日の過ごし方を教えてください。

コーヒーが好きです。



本研究結果の一部を、
支持療法学会（フランス開催）にて発表させて頂きました！

Grant No. 2-7

治療晚期障害として放射線性顎骨壊死を発生し、治療や生活に問題を抱える頭頸部がん患者の後ろ向きコホート研究

研究の背景

- 頭頸部がんに対する放射線治療は、予後に大きく貢献し欠くことのできないモダリティである。
- 一方、**放射線顎骨壊死（Osteoradionecrosis；以下ORN）**が、晩発有害事象として問題となっている。
- 難治性であり、疼痛を伴う骨露出や開口障害など、QOLの大幅な低下に繋がる。
- 発症局所因子として歯性病巣も挙げられているが、契機となり得る歯や口腔状況、支持療法の内容や転帰などの詳細はあまり報告がない。

目的

放射線顎骨壊死の実態や問題点を調査し、治療方針や患者の意志決定、地域連携等の療養環境を改善し、顎骨壊死を有しながらも安心して生活を送れるための指針を作成することである。



方法

（期間）2012年2月～2022年10月（対象）当院にて頭頸部がんに対して放射線治療を受けた後にORNを発生した患者
（方法）診療録を用いた後ろ向きコホート研究
（調査項目）ORN発症の契機と疑われる歯周病、根尖病巣、埋伏智歯の有無、インプラントの状態、放射線治療前後の歯の歯肉の有無、口腔衛生状態、治療方針・転帰について分析

結果

N=46例 (M/F 31/15)

年齢 中央値 61歳（範囲；33-81歳）

病期:T	例 (%)
1	3(6.5)
2	12(26.1)
3	10(21.7)
4	15(32.6)
不明	5(13.1)

原発	例 (%)
中咽頭	12(26.1)
上顎洞	8(17.4)
舌	7(15.2)
鼻腔	3(6.5)
頬粘膜	2(4.3)
上咽頭	2(4.3)
口腔底	2(4.3)
上+中咽頭	1(2.2)
下咽頭	1(2.2)
耳下腺	1(2.2)
口蓋	1(2.2)
口唇	1(2.2)
原発不明	1(2.2)
その他	4(8.7)

化学療法との併用	例 (%)
シスプラチン	24(52.2)
セツキシマブ	5(10.8)
その他	3(6.5)
なし	14(41.3)

照射方法	例 (%)
IMRT	36(78.2)
重粒子線	2(4.3)
陽子線	2(4.3)
3D-CRT	2(4.3)
その他	3(6.5)
不明	1(2.4)

RT前の顎骨手術	例 (%)
あり	15(32.6)
+再建あり	4(8.7)
なし	31(58.7)

治療時期	例 (%)
初発	40(86.9)
再発	6(13.1)

発症の契機として疑われた歯の状態の内訳

歯の状態	例
歯周病	20
根尖病巣	5
埋伏智歯（下顎）	2
埋伏智歯（上顎）	1
インプラント（周囲炎）	2
インプラント（症状なし）	1

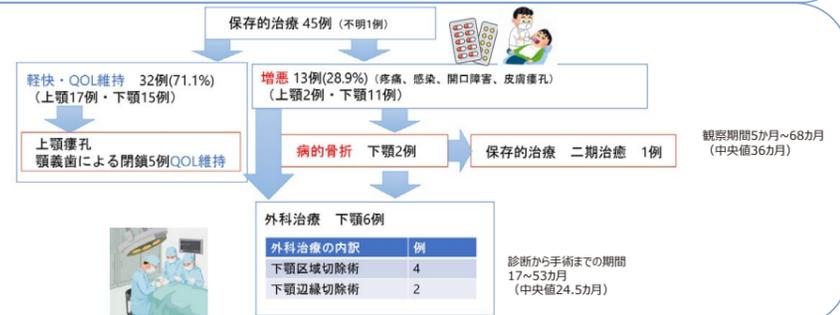
ORNの契機と考えられた歯との関連

歯の状態	部位	抜歯時期	原発	総線量 (Gy)
歯周病 + 放射線治療後の抜歯	下顎臼歯	照射後 17年2か月	耳下腺	60
埋伏智歯 + 放射線治療前の抜歯	下顎臼歯	照射前 16日	中咽頭	60
根尖病巣 + 放射線治療後の抜歯	下顎臼歯	照射後 7年4か月	下咽頭	66
健全歯 + 放射線治療後の抜歯（歯列矯正のための便宜抜歯）	上顎臼歯	照射後 15年	鼻腔	40 + 12(TBI) + 鼻腔内病変に追加照射

歯周病のうち腫痛に近接または腫痛中の歯 5例
歯性病巣はないが、口腔衛生状態不良 5例

歯が契機と考えられた症例 4/46例 (8.69%)

転帰



考察

- 症状の増悪は下顎の頻度が高く、先行研究（Beech N, 2016）と同様の傾向を認めた。上顎に比べて血流障害による治癒不全や、抗菌薬移行性不良などの要因が考えられた。
- ORN発症のリスク因子として、**口腔衛生状態不良**が挙げられている。歯性病巣がなくとも口腔衛生状態不良や歯周病でORNの発症を認めており、介入方法の検討や、有効なセルフケアが重要と思われる。
- 増悪例では、感染コントロールの難渋から保存的治療のみでは症状の改善を得られなかった。
- 照射後の歯がORNの契機と疑われた症例は、全て照射後7年以上であった。リスクは4～5年後にピークに達し(Wang TH, 2017)、照射後5年目には17%に減少する(Nabel S, 2011)との報告があるが、長期経過後の歯についても配慮が必要である。
- 観察期間にはつきがあるものの、**保存的治療で軽快やQOLが保たれている症例の割合が高かった**。ガイドラインでも述べられているが、多くの施設では、小さな病変に対しては軽微な介入を行い、反応がない場合には最終的な外科的治療に移行するという傾向と同様であった。

結論

- 口腔セルフケアの向上による**口腔環境の維持**、**歯周病のコントロール**が、ORNの予防や治療において重要であると思われる。
- 今後、放射線局所の線量、基礎疾患等の全身的なリスク因子との関連、QOLの評価も考慮し集学的な予防や治療方針の検討が必要である。放射線治療科と歯科が連携して調査を進めている。

今後の展望

診療実態調査

放射線性顎骨壊死に関するアンケート調査

期間：2023年7月～2024年2月
対象：歯科医師：日本歯科放射線学会、日本口腔がん学会
Google Formを用いたWeb調査
調査項目：ORN診断と治療に関する項目
回答施設：98施設

*FINDINGS FROM A WEB-BASED QUESTIONNAIRE SURVEY OF DENTISTS AT CANCER TREATMENT HOSPITALS ACROSS JAPAN ABOUT MANAGEMENT FOR OSTEOADIONECROSIS (PART I) MASCC/ASCO/ISOO Annual Meeting 2024, Yetsuoka, Satoru et al.

「全国口腔がん診療科連携学会」第3版改訂中

国内版ガイドラインの作成

Prevention and Management of Osteoradionecrosis in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiation Therapy: ISOO-MASCC-ASCO Guideline

ISOO-MASCC-ASCOのORNガイドライン
2024年5月に出版された（国際版）
→国内の現状や問題点に合ったガイドラインを作成中

セルフレケア向上のためのプログラムの開発

心理・行動理論を用いた介入

「全国口腔がん診療科連携学会」第3版改訂中

医科歯科連携

患者・医科・歯科連携を目指す

「全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト」第3版改訂中。

線量が一目でわかりやすい線画像や、視覚的に伝わりやすい診療情報提供書などのツールの開発・活用。

効果的な情報共有

Panoramic CT

Quaranta F, Sakurachi M, Iatsuka W, et al. 2024

治療晚期障害として放射線性顎骨壊死を 発症し、治療や生活に問題を抱える 頭頸部がん患者の後ろ向きコホート研究

八岡 和歌子 *Wakako Yatsuoka*
(国立がん研究センター中央病院 歯科)

櫻町 円香 *Madoka Sakuramachi*
(国立がん研究センター中央病院 放射線治療科)

上野 尚雄 *Takao Ueno*
(国立がん研究センター中央病院 歯科)

村上 直也 *Naoya Murakami*
(順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科)

岡本 裕之 *Hiroyuki Okamoto*
(国立がん研究センター中央病院 放射線品質管理室)

井垣 浩 *Hiroshi Igaki*
(国立がん研究センター中央病院 放射線治療科)

研究概要

〈研究の背景と目的〉

頭頸部がんに対する放射線治療は、欠くことのできないモダリティである。一方、放射線顎骨壊死(Osteoradionecrosis:以下ORN)が、晩発有害事象として問題となっている。難治性であり、QOLの大幅な低下に繋がる。契機となり得る口腔状況、支持療法の内容や転帰などの詳細はあまり報告がない。対応は均霑化されておらず、生活や治療への影響や転帰などの実態も明らかではない。本研究の目的は、ORNの実態や問題点を調査し、安心して生活を送れるための指針を作ることである。

〈方法〉

診療録を用いた後ろ向きコホート研究。対象：当院にて頭頸部がんに対して2012年2月～2022年10月に国立がん研究センター中央

病院にて放射線治療を受けた後にORNを発症した患者。ORN発症の契機と疑われる歯周病、根尖病巣、埋伏智歯、インプラントの状態、放射線治療前後の抜歯の有無、口腔衛生状態、治療方針・転帰について分析した。

〈結果〉

46名(男性31名、女性15名)。年齢の中央値：61歳(範囲：33-81歳)。発症部位：上顎27(58.7%)例、下顎19(41.3%)例。照射方法：IMRT36(78.2%)、3D-CRT2(4.3%)、重粒子線2例(4.3%)、陽子線2例(4.3%)、その他3例(6.5%)、不明1例(2.4%)。32名が保存的治療で症状の軽快やQOLの改善が得られたが、13名で増悪を認め、下顎の頻度が高かった。局所リスク因子として、歯周病の割合が高く、45Gy程度の中等度局所線量域や、歯性病巣がなく

ても口腔衛生状態不良の5名で発症を認めた。抜歯が契機と考えられた症例は4/46例(8.69%)で、歯周病20例、根尖病巣5例、埋伏智歯(上顎)2例、埋伏智歯(下顎)1例、インプラント3例だった。歯性病巣はないが口腔衛生状態不良5例。抜歯との関連の詳細は、歯周病+放射線治療後の抜歯・下顎臼歯・耳下腺・60Gy・照射後17年、埋伏智歯+放射線治療前の抜歯・下顎・60Gy・中咽頭・照射前16日、根尖病巣+放射線治療後の抜歯・下顎臼歯・下咽頭・66Gy・照射後7年、健全歯+放射線治療後の抜歯・上顎臼歯・鼻腔・照射後15年・40Gy+12Gy(TBI)。外科治療6例。保存的治療45例(不明1例)のうち、増悪13例(28.9%)(上顎2例・下顎11例)。軽快・QOL維持が、32例(71.1%)(上顎17例・下顎15例)で、上顎癒孔顎義歯による閉鎖

5例はQOL維持できた。

〈考察〉

患者の全身状態より手術を選択できない、手術でQOLを保てない状況も少なくない。増悪は下顎の頻度が高く、上顎に比べて血流障害による治癒不全や、抗菌薬移行性不良などの要因が考えられた。歯性病巣がなくても口腔衛生状態不良例や歯周病で発症を認めており、介入方法の検討や有効なセルフケアが重要と思われる。増悪例では、感染コントロールの難渋から保存治療のみでは症状の改善を得られなかった。照射後の抜歯が発症契機と疑われた症例は、全て照射後7年以上であり、長期経過後の抜歯についても配慮が必要である。また、保存的治療で軽快やQOLが保たれている症例の割合が高かった。ガイドライン(MASCC2024)にある、小さな病変に対しては軽微な介入を行い、反応がない場合には外科治療に移行するという傾向と同様であった。セルフケアの向上による口腔環境の維持、歯周病のコントロールが、予防や治療において重要であると思われた。埋伏智歯の



抜歯は、創傷治癒までの期間が不十分であった可能性がある。

腫瘍の制御が最優先だが、侵襲度を考慮し、許容できれば抜歯時期や抜歯以外の方針も検討を要する可能性がある。

〈結論〉

セルフケア向上のためのプログラムの開発、効果的な情報共有：視覚的に伝わりやすい診療情報提供書などのツール、放射線局所の線

量・基礎疾患等のリスク因子との関連も考慮し集学的な予防や治療方針の検討が必要である。本研究を通じ、国内の現状に即した診療ガイドラインの作成の開始や、多職種が継続的に患者に関わるための医科歯科連携の方法の検討を行うための一助となったと思われる。

研究の成果

〈学会発表〉

八岡、櫻町 他「放射線性顎骨壊死の下顎骨と顎骨壊死線量の単施設報告(治療編)」(第9回日本がんサポーターケア学会学術集会2024年5月埼玉)

櫻町、八岡 他「放射線性顎骨壊死の下顎骨と顎骨壊死線量の単施設報告(診断編)」(第9回日本がんサポーターケア学会学術集会2024年5月埼玉)

櫻町、八岡 他「全国の歯科医師を対象とした放射線性顎骨壊死診療に関するWEB質問紙調査の結果」(第64回日本歯科放射線学会各術集会2024年5月新潟)

櫻町、八岡 他「放射線性顎骨壊死に対する診療実態調査の研究：予備テスト」(第36回日本放射線腫瘍学会学術集会2023年12月横浜)

Yatsuoka, Sakuramachi, et al: FINDINGS FROM A WEB-BASED QUESTIONNAIRE SURVEY OF DENTISTS AT CANCER

TREATMENT HOSPITALS ACROSS JAPAN ABOUT MANAGEMENT FOR OSTEORADIONECROSIS (PART2), MASCC/AFSOS/ISOO 2024 Annual Meeting, 2024年6月、フランス
Sakuramachi, Yatsuoka, et al: FINDINGS FROM A WEB-BASED QUESTIONNAIRE SURVEY OF DENTISTS AT CANCER TREATMENT HOSPITALS ACROSS JAPAN ABOUT MANAGEMENT FOR OSTEORADIONECROSIS (PART1), MASCC/AFSOS/ISOO 2024 Annual Meeting, 2024年6月、フランス

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 2 - 8



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

ユーイング肉腫の病態解明・
治療開発を目指す研究です。

希少がん 希少がん 希少がん わたしの研究

Ewing肉腫の二次変異の臨床的意義に関する国際共同研究

「先生が担当医でよかった」と
と言われるように努力する



小倉 浩一 おぐら こういち
国立がん研究センター中央病院
骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医師

Personal Data

Age : 44歳

星座 : 山羊座

家族 : 妻、長男(中3)、

次男(小2)

出身地 : 埼玉県草加市

医師歴 : 20年

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

- ・ 子供とサッカー
- ・ 英語の勉強
- ・ 本気の昆虫採集 (養老孟司先生のような)
- ・ ネイチャーツーリズム (長期休暇のとき)

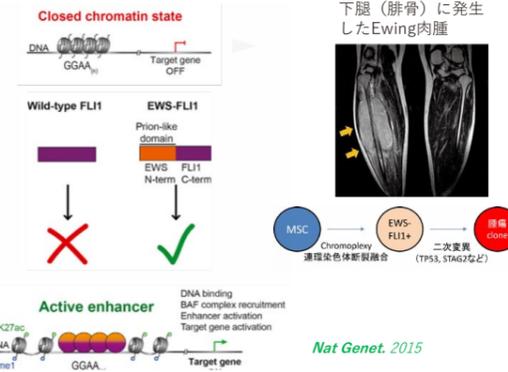


Grant No. 2-8 Ewing 肉腫の二次変異の臨床的意義に関する国際共同研究

研究背景

Ewing (ユーイング) 肉腫とは？

- ・ 小児に好発する予後不良な肉腫
- ・ 日本では年間に130例 (骨50例、軟部80例)
- ・ 罹患率は人種差あり (欧米人>アジア人)、治療成績についてもアジア人で不良という報告もある
- ・ EWS-FLI1キメラ遺伝子を持ち、このキメラ遺伝子は転写因子活性を有しており、腫瘍の発生・進展に関与する
- ・ Ewing肉腫においては融合遺伝子が強力なドライバー遺伝子であり、二次変異は非常に少ない



Ewing肉腫で明らかになっていないこと

- ・ ERF, EZH2, BCOR, FGFR1などの二次変異の予後への影響を含めた臨床的意義
- ・ Ewing肉腫の日本人における変異プロファイル

目的

1. 日本人における二次変異の頻度を明らかにし、米国のデータと比較することで変異プロファイルの人種差を明らかにする
2. 米国のデータで臨床的な意義があるとわかっているSTAG2変異、ERF変異に注目した機能解析

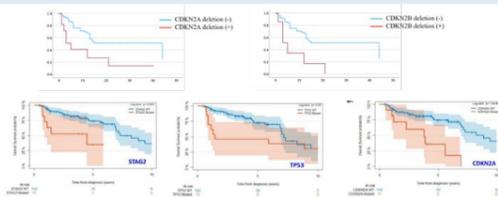
方法

1. 日本人における二次変異の頻度を明らかにし、米国のデータと比較することで変異プロファイルの人種差を明らかにする
米国のデータ : Memoria Sloan Kettering Cancer Centerから提供されたMSK-IMPACTに登録されたEwing肉腫のクリニカルシーケンスのデータ
日本のデータ : C-CATに登録されたEwing肉腫のクリニカルシーケンスのデータおよび当院のFFPE検体を用いたGenMine TOPのデータ
2. 米国のデータで臨床的な意義があるとわかっているSTAG2変異、ERF変異に注目した機能解析
Ewing肉腫の細胞株やマウスを用いた遺伝子変異の解析を行った

結果

1. Ewing肉腫における二次変異と予後との関連 (日米)

- ・ EWR1-FLI1以外のメジャーな変異は以下の通りであった (右頁)
TP53, STAG2, CDKN2A, CDKN2B, EZH2, FGFR1, ERF
→このうち、日本のデータではTP53が多く、STAG2が非常に少なかった
- ・ 予後と相関する変異は以下の通りであった
日本 : CDKN2A, CDKN2B
米国 : TP53, STAG2, CDKN2A

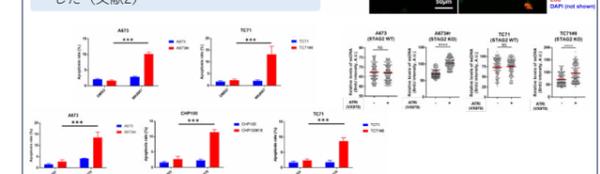


結果・考察

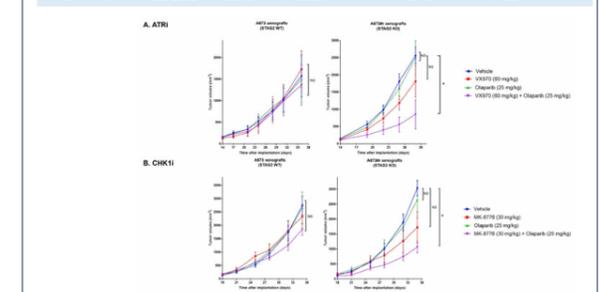


2. 予後不良と関連する変異の機能解析および治療標的の同定 STAG2変異

- ・ STAG2の機能喪失型変異を再現するためにCRISPR/Cas9を用いてSTAG2をノックアウトしたEwing肉腫細胞株を複製し、STAG2 +/-のisogenicな細胞株を比較することで様々な機能解析を行った (特に治療標的の探索について述べる)
- ・ in vitroでの薬剤スクリーニングを行い、ATR阻害剤、CHK1阻害剤がSTAG2機能喪失型変異を有するEwing肉腫に有効であることを示した



- ・ そのメカニズムとしてSTAG2機能喪失によりDNA複製ストレスが誘導されること、ATR-Chk1シグナル経路を阻害することで細胞死が誘導されることをin vitroで示した (文献2)
- ・ in vivoの系でもATR阻害剤、Chk1阻害剤の有効性を示した (ここではデータは示さないが、PARP阻害剤との併用により有効であることが示された) (文献2)



結論

- ・ 日本人における二次変異の頻度を明らかにし、米国のデータと比較することで変異プロファイルの人種差を明らかにした
- ・ STAG2変異に注目した機能解析の結果について、特に治療への応用の可能性について発表した

今後の展望

- ・ 上記の発表内容の他、STAG2の機能喪失型変異を再現するために作成したCRISPR/Cas9を用いてSTAG2をノックアウトしたEwing肉腫細胞株において、CRISPR screeningを行ったところ、STAG2と合成致死の関係にある遺伝子Xを同定した。
- ・ STAG2機能喪失型変異を有するEwing肉腫細胞株における検証で、in vitroで遺伝子Xをノックダウンすると細胞死が誘導され、遺伝子XはSTAG2機能喪失型変異を有するEwing肉腫において有望な治療標的となることを証明した。
- ・ ただし、遺伝子Xの阻害薬はないため、今後新たに研究費を獲得して合成致死創薬の実績のあるセンター内の研究室と共同で創薬開発に向けて化合物の創出・最適化を行ってきたい

発表論文
1. Ogura K, et al. Prospective clinical genomic profiling of Ewing Sarcoma: ERF and FGFR1 mutations as recurrent secondary alterations of potential biological and therapeutic relevance. *JCO Precis Oncol.* 2022.
2. Ogura K, et al. STAG2 loss in Ewing sarcoma induces DNA replication stress and susceptibility to combined inhibition of PARP1 and of ATR/CHK1 signaling as a potential synthetic lethal therapeutic strategy. *Cancer Res.* in revision.
3. Kamio S, Ogura K, et al. Analysis of genomic profiling test for Ewing sarcoma in pediatric and adults using the nation-wide clinical and genomic database in Japan. *Int J Clin Oncol.* in submission.

Ewing 肉腫の二次変異の臨床的意義に関する国際共同研究

小倉 浩一 Koichi Ogura
(国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医長)

研究概要

〈Ewing (ユーイング) 肉腫とは?〉

小児に好発する予後不良な肉腫で、日本では年間に130例(骨50例、軟部80例)程度である。罹患率は人種差があり(欧米人>アジア人)、治療成績についてもアジア人で不良という報告もある。

原因遺伝子として **EWS-FLI1** キメラ遺伝子を持ち、このキメラ遺伝子は転写因子活性を有しており、腫瘍の発生・進展に関与するとされている。Ewing 肉腫においてはこの融合遺伝子が強力なドライバー遺伝子であり、二次変異は非常に少ない。

〈Ewing 肉腫で明らかになっていないこと〉

ERF、EZH2、BCOR、FGFR1などの二次変異の予後への影響を含めた臨床的意義が明らかになっていない。また、罹患率に人種差があるにも関わらず、変異についての報告は欧米からのみであり、Ewing 肉腫の日本人における変異プロファイルは明らかになっていない。

〈研究の目的〉

1. 日本人における二次変異の頻度を明らかにし、米国のデータと比較することで変異プロファイルの人種差を明らかにする。
2. 米国のデータで臨床的な意義のあるとわかっている STAG2 変異、ERF 変異に注目した機能解析。

〈結果〉

1. Ewing 肉腫における二次変異と予後との関連 (日米)
EWR1-FLI1 以外のメジャーな二次変異は TP53、STAG2、CDKN2A、CDKN2B、EZH2、FGFR1、ERF などであった。このうち、日本のデータでは TP53 が多く、STAG2 が非常に少なかった。また、予後と相関する変異は以下の通りであった。
日本：CDKN2A、CDKN2B
米国：TP53、STAG2、CDKN2A

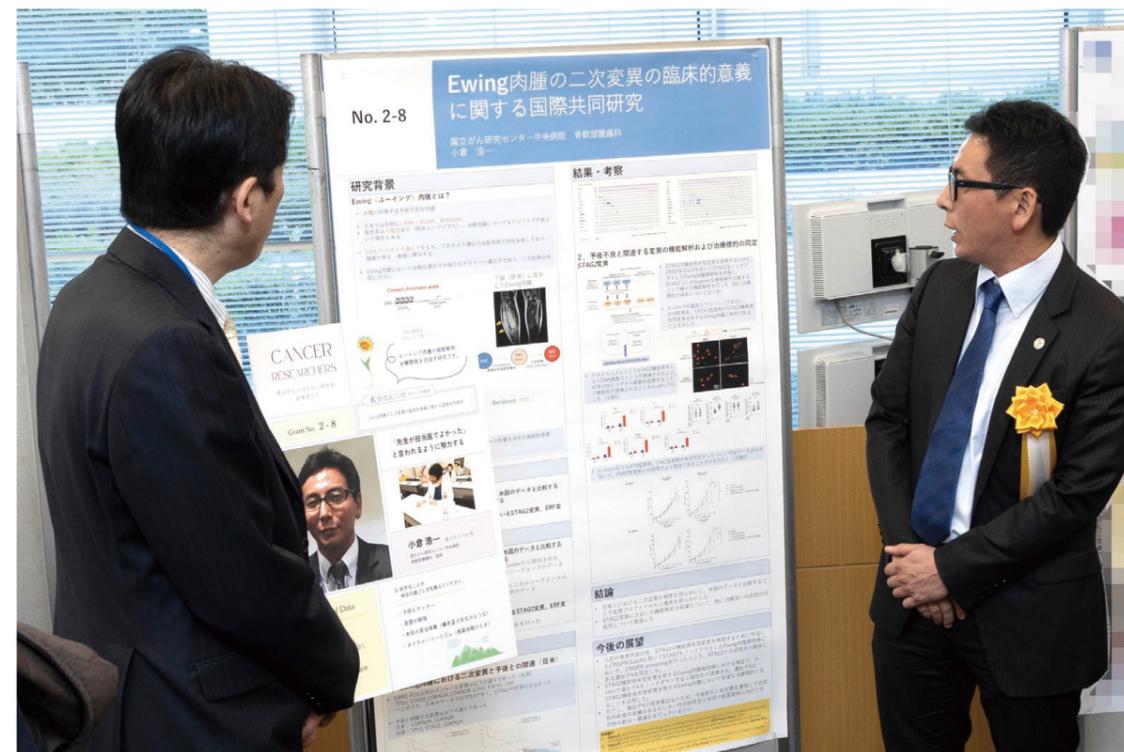
2. 予後不良と関連する変異の機能解析および治療標的の同定
STAG2 の機能喪失型変異を再現するために CRISPR/Cas9 (ゲノム編集の技術) を用いて STAG2 をノックアウトした Ewing 肉腫細胞株

を作製し、STAG2 +/- の isogenic な細胞株を比較することで様々な機能解析を行った。

様々な解析を行ったが、詳細は発表論文 2 に譲ることとし、この要約では特に治療標的の探索について述べる。

まず、in vitro での薬剤スクリーニングを行い、ATR 阻害剤、CHEK1 阻害剤が STAG2 機能喪失型変異を有する Ewing 肉腫に有効であることがわかった。そのメカニズムとして STAG2 機能喪失により DNA 複製ストレスが誘導されること、ATR-Chk1 シグナル経路を阻害することで細胞死が誘導されることを in vitro で示した (発表論文 2)。in vivo の系でも ATR 阻害剤、Chk1 阻害剤の有効性を示した (ここではデータは示さないが、PARP 阻害剤との併用でより有効であることが示された)。

このほかに、STAG2 の機能喪失型変異を再現するために作成した CRISPR/Cas9 を用いて STAG2 をノックアウトした Ewing 肉腫細胞株において、CRISPR screening を行ったところ、STAG2 と合成致死の関係にある遺伝子 X を同定した。



STAG2 機能喪失型変異を有する Ewing 肉腫細胞株における検証で、in vitro で遺伝子 X をノックダウンすると細胞死が誘導され、遺伝子 X は STAG2 機能喪失型変異を有する Ewing 肉腫において有望な治療標的となることを証明した。ただし、遺伝子 X の阻害薬はないため、今後新たに研究費を獲得して合成致死創薬の実績のあるセンター内の研究室と共同で創薬開発に向けて化合物の創出・最適化を行ってきたい。

〈結論〉

- 日本人における二次変異の頻度を明らかにし、米国のデータと比較することで変異プロファイルの人種差を明らかにした
- STAG2 変異に注目した機能解析の結果について、特に治療法への応用の可能性について発表した

〈希少がんの治療における貢献度および将来の展望〉

希少がんかつ難治がんである Ewing 肉腫に対して、当院がリーダーシップをとりながら国際共同研究を進め、病態解明や新規治療開発など、臨床へとフィードバックしていけるような成果をあげた。

特に、合成致死を利用した創薬の実現に向けて、当センターには先行する実績のある研究室があることから、今後、新たに研究費を獲得して、共同で創薬開発に向けて引き続き努力したい。

研究の成果

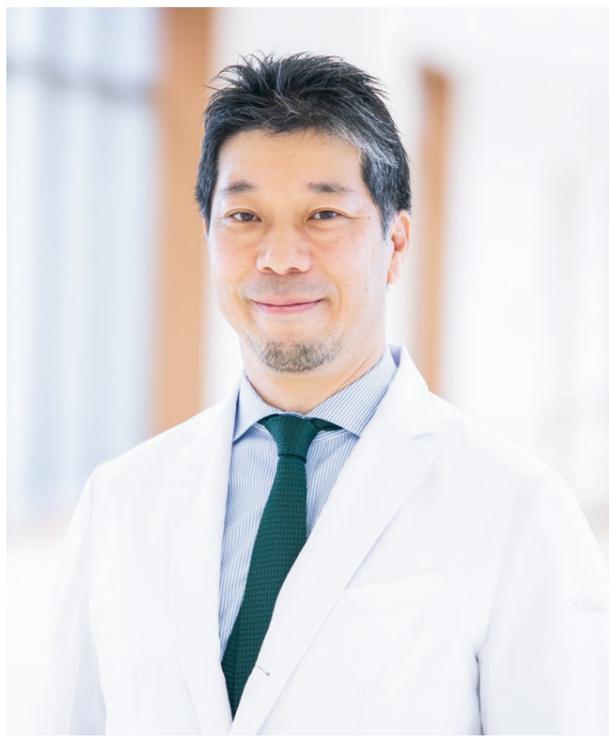
〈発表論文〉

1. Ogura K, et al. Prospective clinical genomic profiling of Ewing Sarcoma: ERF and FGFR1 mutations as recurrent secondary alterations of potential biological and therapeutic relevance. JCO Precis Oncol, 2022.
2. Ogura K, et al. STAG2 loss in Ewing sarcoma induces DNA replication stress and susceptibility to combined inhibition of PARP1 and of ATR/CHK1 signaling as a potential synthetic lethal therapeutic strategy. Cancer Res, in revision.
3. Kamio S, Ogura K, et al. Analysis of genomic profiling test for Ewing sarcoma in pediatric and adults using the nationwide clinical and genomic database in Japan. Int J Clin Oncol, in submission

CANCER RESEARCHERS

希少がん向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 2 - 9



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

超希少がんの患者さんに直接
役に立つ、新しい治療の開発を
目指して研究しています！

希少がん 研究 わたしの研究

超希少がんに対する戦略的新規治療薬開発：
抗体抗がん剤複合体開発を中心に

患者さんの「役にたつ」 新規治療や診断技術を開発したい



中谷 文彦 なかたに ふみひこ
国立がん研究センター東病院
骨軟部腫瘍科 医師

Personal Data

Age : ⑥
星座 : ⑥
家族 : ⑥
出身地 : ⑥
医師歴 : 28年



Q.好きなことや、休日の過ごし方を教えてください。

暮らすように旅することが一番好きです。(最近できてない。。。)
時間を見つけてはランニングしています。

Grant No. 2-9 超希少がんに対する戦略的新規治療薬開発： 抗体抗がん剤複合体開発を中心に

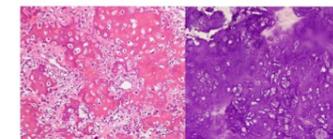
背景

- 本研究は超希少がんの患者さんにより良い治療を届けることを最終的な目標とする
- 具体的には40年来新規治療が開発されていない、代表的な悪性骨腫瘍である骨肉腫に対する新規薬剤開発を目指す
- そのためには超希少がん薬剤開発を促進するために必要な研究を、**戦略的**に行う必要がある

戦略的に薬剤開発を行うためには「なぜ悪性骨腫瘍の新規薬剤開発が進まないのか？」を考える必要がある

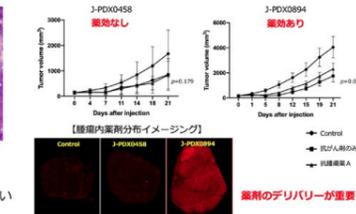
- 1) 悪性骨腫瘍の特性である、間質(骨や軟骨)が多いという特徴を考えた抗がん剤開発が必要
- 2) 希少がんの薬剤開発に欠かせない堅牢なヒストリカルコントロール(短群での臨床試験を成立させるために必要な過去データ)がない

悪性骨腫瘍(骨肉腫、軟骨肉腫)



- ・間質(基質)が多い
- ・多様な腫瘍細胞から構成
- ・単一のドライバー遺伝子がない
- ・遺伝子変異量は比較的小さい

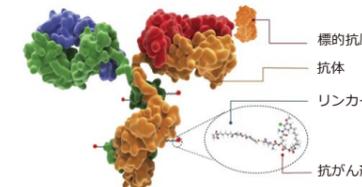
抗腫瘍薬Aの骨肉腫PDX株に対する効果



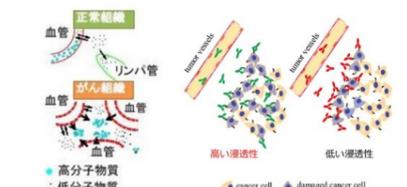
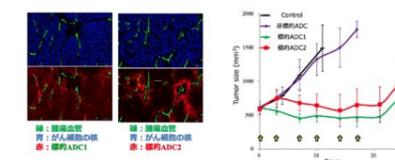
悪性骨腫瘍は間質が多いため、より効果のある薬剤を開発するためには、従来の抗がん剤に比べより悪性細胞へのデリバリーが良好な薬剤が必要である。

→より高い浸透性を持ち、デリバリーの良好な新規抗体抗がん剤複合体 (Antibody drug conjugate: ADC) の開発が望ましいと考え、臨床開発の礎となる基礎実験を行った

抗体抗がん剤複合体の構造



臓器がんにおける組織浸透性と標的ADC製剤の効果



Signal Transduction and Targeted Therapy volume 7, Article number: 93 (2022) より一部改変

	K_d ($10^6 \times 10^7$)	K_d ($10^6 \times 10^7$)	K_d ($10^6 \times 10^7$)
非標的ADC	2.61 ± 0.87	8.25 ± 0.64	34.96 ± 0.47
標的ADC	4.20 ± 1.94	0.21 ± 0.09	0.54 ± 0.19

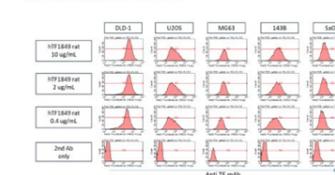
結合速度定数(K_a)がより高いADC 2 に比べ、高い解離定数(KD)を示すADC1の抗腫瘍効果は大きかった
→結合しやすいだけでなく、適度に標的抗原からADC複合体が解離し、腫瘍内に広がる事が重要と考えられる

間質の多い固形癌では、新生血管に近接しないがん細胞が多く、抗腫瘍効果を最大化するためには、**適度な結合親和性を持った浸透力の高いADC製剤**を選択することが重要と考えられる

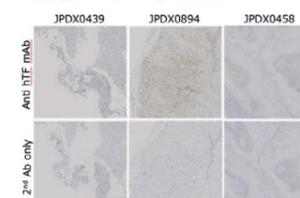
方法及び結果

まず、骨肉腫細胞株および骨肉腫の患者由来組織 (Patient derived xenograft: PDX) における標的抗原Aの発現をFACS及び免疫組織染色で確認した

骨肉腫細胞株における標的抗原A発現



骨肉腫PDX(FFPE) 抗A抗体免疫染色

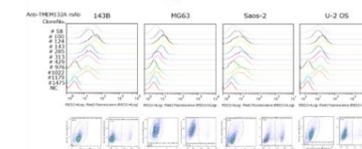


- ・全ての骨肉腫細胞株にて標的抗原Aは細胞表面に発現していた。
- ・骨肉腫のPDXにおいて、免疫組織染色にて標的抗原Aの発現が確認できた

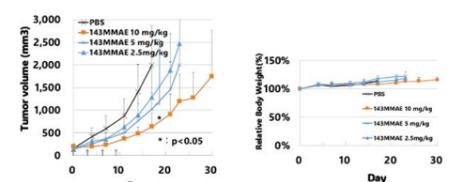
→その後PDXをヌードマウスに移植し、標的抗原Aを標的としたADCの抗腫瘍効果を検討する実験を計画した。
しかしながら、移植した骨肉腫PDXは着生せず、本検討は行うことができなかった

→また、標的抗原Aを標的としたADC開発の優先順位が下がり、現在は他がん腫で臨床試験が行われている抗B抗体・抗がん剤複合体による骨肉腫治療開発を行う予定であるため、以下の基礎実験を行った

骨肉腫細胞株における抗B抗体の反応性



ヌードマウスを用いた骨肉腫細胞株(143B)に対する抗B抗体・抗がん剤複合体の抗腫瘍効果



10mg/kg投与群でコントロール(PBS群)に有意差を持って腫瘍増殖抑制効果を確認した

考察及び今後の展望

- ・骨肉腫において標的抗原Aや標的抗原Bは細胞表面に発現しており、ADCを用いた薬剤開発の良いターゲットとなる可能性がある
- ・今後は継代可能な骨肉腫PDXを樹立することが、本研究を進めるために必須である
- ・進行悪性骨腫瘍のレジストレーション研究がMaster KeyプロジェクトとJCOG骨軟部腫瘍グループの共同研究として本年より開始された。本データを用いて悪性骨腫瘍のヒストリカルコントロールが得られることが期待され、超希少がんにおいても臨床試験開発を進める一助となると考えられる

骨肉腫細胞株においてその強度に差はあるものの乳がん細胞株と同様の反応性を示す細胞株が存在した

超希少がんに対する戦略的新規治療薬開発： 抗体抗がん剤複合体開発を中心に

中谷 文彦 Fumihiko Nakatani
(国立がん研究センター東病院 骨軟部腫瘍科 医長)

松村 保広 Yasuhiro Matsumura
(国立がん研究センター研究所 免疫創薬部門)

研究概要

〈要約〉

- 本研究は超希少がんの患者さんにより良い治療を届けることを最終的な目標とする。
- 具体的には 40 年来新規治療が開発されていない、代表的な悪性骨腫瘍である骨肉腫に対する新規薬剤開発を目指す。
- そのためには超希少がん薬剤開発を促進するために必要な研究を、戦略的に行うことが必要である。

〈方法と結果〉

- 戦略的に薬剤開発を行うためには「なぜ骨肉腫の新規薬剤開発が進まないのか？」を考える必要がある。
- 骨肉腫の新規薬剤開発を行う上での問題点としては以下の点が挙げられる。
 - 1) 骨肉腫は間質(骨や軟骨)が多く、悪性腫瘍細胞まで抗がん剤が到達しにくいという特徴を考えた抗がん剤開発が必要。
 - 2) 希少がんの薬剤開発に欠かせない堅牢なヒストリカルコン

- トロール(短群での臨床試験を成立させるために必要な過去データ)がない。
- 悪性骨腫瘍は間質が多いため、より効果のある薬剤を開発するためには、従来の抗がん剤に比べより悪性細胞へ到達する能力に長けた薬剤が必要である。そこで、より高い浸透性を持ち、デリバリーの良好な新規抗体抗がん剤複合体(Antibody drug conjugate: ADC)の開発が望ましいと考え、臨床開発の礎となる基礎実験を行った。
- 他がん腫における検討では結合速度定数(Ka)がより高い ADC2 に比べ、高い解離定数(KD)を示す ADC1 の抗腫瘍効果は大きかった。このことから、結合しやすいだけでなく、適度に標的抗原から ADC 複合体が解離し、腫瘍内に広がることが重要と考えられた。特に間質の多い固形がんでは新生血管に近接しないがん細胞が多く、抗腫瘍効果を最大化するためには適度な結合親和性を持った浸透力の高い ADC 製剤を選択することが重要と考えられた。

- まず、骨肉腫細胞株および骨肉腫の患者由来組織(Patient derived xenograft: PDX)における標的抗原 A の発現を FACS 及び免疫組織染色で確認し、全ての骨肉腫細胞株にて標的抗原 A は細胞表面に発現していた。さらに、骨肉腫の PDX において、免疫組織染色にて標的抗原 A の発現が確認できた。
- その後 PDX をヌードマウスに移植し、標的抗原 A を標的とした ADC の抗腫瘍効果を検討する実験を計画した。しかしながら、移植した骨肉腫 PDX は生着せず、本検討は行うことができなかった。また、標的抗原 A を標的とした ADC 開発の優先順位が下がり、現在は他がん腫で臨床試験が行われている抗 B 抗体・抗がん剤複合体による治療開発を先行して予定であるため抗 B 抗体の骨肉腫細胞株における反応性を確認するといくつかの抗体クローンでは比較的強い反応性を示し、ヌードマウスを用いた骨肉腫細胞株に対する抗 B 抗体・抗がん剤複合体の抗腫瘍効果を検出することができた。

〈考察及び今後の展望〉

- 骨肉腫において標的抗原 A や標的抗原 B は細胞表面に発現しており、ADC を用いた薬剤開発の良いターゲットとなる可能性がある。また抗 B 抗体・抗がん剤複合体は骨肉腫細胞株に対して抗腫瘍効果があり、有望な治療薬候補である。
- 今後は継代可能な骨肉腫 PDX を樹立することが、本研究を進めるために必須である。

進行悪性骨腫瘍のレジストレーション研究が Master Key プロジェクトと JCOG 骨軟部腫瘍グループの共同研究として 2024 年より開始された。本データを用いて悪性骨腫瘍のヒストリカルコントロールが得られることが期待され、超希少がんにおいても臨床試験開発を進める一助となると考えられる。



研究の成果

〈学会発表〉

中谷文彦「骨軟部肉腫における NGS を用いたバイオマーカーおよび個別化治療開発の将来展望」
(第 6 回日本サルコーマ治療研究会学術集会 2023 年 2 月 25 日 神戸)

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 2-10



Personal Data

Age : 61歳
星座 : 獅子座
家族 : 妻、子供2人
出身地 : 群馬県前橋市
研究歴 : 33年



今回の研究を
ひとことと言うと・・・

悪性ラブドイド腫瘍の新しい
治療法を開発しました。

希少がん 希少がん 希少がん わたしの研究

悪性ラブドイド腫瘍における新規創薬標的EZH1/2の
発現制御機構の解明

患者さんの命を救える
新しい治療法を開発したい



北林 一生 きたばやし いっせい
藤田医科大学 橋渡し研究シーズ探索センター/
腫瘍医学研究センター

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

健康のためにマラソン、休
みの日にはギター、夏休み
には南の島でダイビング・
シュノーケリングを楽しん
でいます。グルメ+お酒も
好きです。



Grant No. 2-10

悪性ラブドイド腫瘍における新規創薬標的
EZH1/2の発現制御機構の解明

研究背景

悪性ラブドイド腫瘍ってどんな病気?

悪性ラブドイド腫瘍(MRT)は、1歳までの乳幼児に多く発症する、非常に進行が速く、残念ながら現在でも非常に治療が困難な腫瘍です。患者さんの数は正確にはわかっていませんが、日本では年間15例程度あると考えられています。体のあらゆる部位から発生しますが、腎や脳に発生する患者さんが多いのが特徴です。特に脳に発生した場合は非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍(AT/RT)と呼ばれます。ほぼすべての症例でSMARCB1(hSNF5/INI1)遺伝子が欠損していて、この遺伝子異常が原因であると考えられています。悪性ラブドイド腫瘍の患者さんの約25%にSMARCB1遺伝子の生殖細胞変異を認めるといわれており、その場合は家族内に発症することがあるといわれています。

どうやって治療するの?

がんを切除する外科治療に加え、いろいろな抗がん剤を組み合わせた多剤併用化学療法、放射線療法を行います。治療効果は十分ではなく、世界でもまだ有効な治療法は確立されていません。

目的

この研究で目指していること

非常に治療が難しい悪性ラブドイド腫瘍を完全に治すことができる新しい治療法を開発することを目指して、がんの大元(幹)となるがん幹細胞を取り除くための研究を行っています。

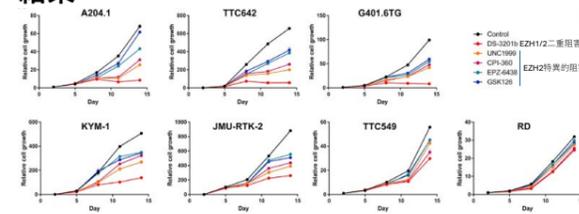
がん幹細胞って何?

「がん」は「がん幹細胞」が増殖・分化することにより形成され維持されます。そのため、がん幹細胞を完全に取り除くことができればがんは治癒すると考えられています。

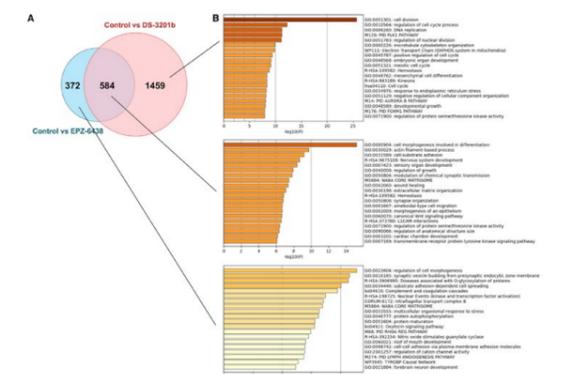
どうやってがん幹細胞を取り除く?

白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、大腸がんなど様々ながんの「がん幹細胞」ではヒストンメチル化酵素のEZH1とEZH2が重要な働きをしていて、これらの働きを止めるとがんの増殖が止まることを私たちは発見しています。この研究では、EZH1/2とEZH2の働きを止める薬(EZH1/2二重阻害剤、DS3201)で悪性ラブドイド腫瘍が治療できるかどうかを調べています。

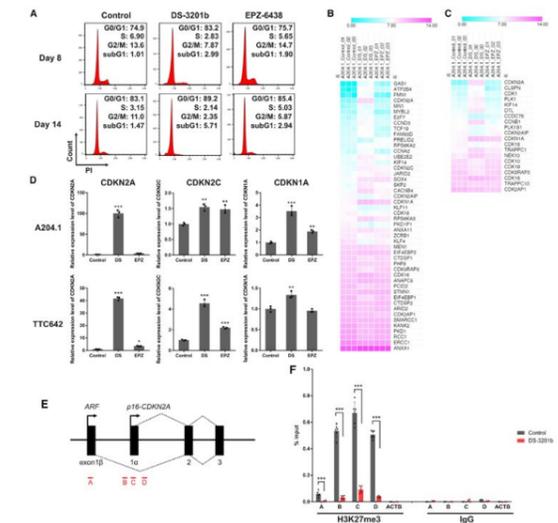
結果



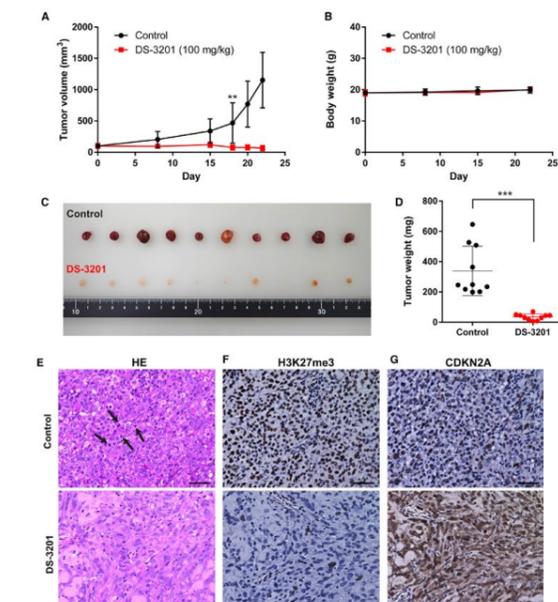
方法: 悪性ラブドイド腫瘍細胞及び横紋筋肉腫細胞(RD)の増殖に対するEZH1/2二重阻害剤とEZH2特異的阻害剤の効果を調べた。
結果: 悪性ラブドイド腫瘍細胞(RD)はEZH1/2二重阻害剤により増殖が完全に停止するが、EZH2阻害剤では完全には停止しない。横紋筋肉腫細胞(RD)にはどちらも作用しない。



方法: 悪性ラブドイド腫瘍細胞A204.4をEZH1/2二重阻害剤(DS-3201b 100 nM)またはEZH2阻害剤(EPZ-6438 100 nM)で14日間処理した後mRNAを調整し、発現解析(RNA-seq)を行った。
結果: EZH1/2二重阻害剤により特異的に発現が変化する遺伝子には細胞周期(Cell



方法: 悪性ラブドイド腫瘍細胞A204.4またはTTC642をEZH1/2二重阻害剤(DS-3201b 100 nM)またはEZH2阻害剤(EPZ-6438 100 nM)で処理した後、細胞周期解析、G1/S以降に発現する遺伝子の発現解析、CDKN2A、CDKN2C、CDKN1AのRT-PCR解析を行った。
結果: EZH1/2二重阻害剤によりCDKN2Aの発現が誘導され、特異的にG1/S期に細胞周期が停止していることが示された。



方法: 悪性ラブドイド腫瘍細胞A204.1のマウス移植モデルに対するEZH1/2二重阻害剤の効果を調べた。
結果: EZH1/2二重阻害剤は腫瘍の増殖を抑制したが(A, B, C)、マウスの体重に変化はなかった(B)。EZH1/2二重阻害剤によりEZH1/2が制御するヒストンH3リジン27のトリメチル化(H3K27me3)が低下し(F)、CDKN2Aの発現が上昇した(G)。

考察・結論

悪性ラブドイド腫瘍の細胞がEZH1/2二重阻害剤によりCDKN2Aの発現が上昇して細胞周期を停止し、増殖が抑制されることが示された。

今後の展望

このEZH1/2二重阻害剤はバレメトスタットシル酸塩(商品名エザルミア)として、成人T細胞白血病リンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫に対して製造販売が承認されている。今後臨床試験を経て悪性ラブドイド腫瘍にも適応となることを期待する。

悪性ラブドイド腫瘍における新規創薬標的 EZH1/2 の発現制御機構の解明

北林 一生 Issay Kitabayashi
(藤田医科大学 橋渡し研究シーズ探索センター / 腫瘍医学研究センター)

研究概要

悪性ラブドイド腫瘍 (MRT) は、1歳未満の乳幼児の腎臓や脳を中心にあらゆる部位に発生する非常に進行が早く予後不良な小児腫瘍である。国内での発症は年間15例程度と極めて希少ながんである。ほぼすべての症例で SMARCB1 (hSNF5/INI1) 遺伝子が欠損している、その約25%に生殖細胞変異を認め、その場合は家族内に発症することがある。がんを切除する外科治療に加え、いろいろな抗がん剤を組み合わせた多剤併用化学療法、放射線療法を行うが、治療効果は十分ではなく、標準治療はいまだ確立されていない。

本研究では、非常に治療が難しい悪性ラブドイド腫瘍を完全に治すことができる新しい治療法を開発することを目指して、がんの大元(幹)となるがん幹細胞を取り除くための研究を行った。ヒストンメチル化酵素 EZH1 及び EZH2 はポリコム複合体の因子として標的遺伝子の発現を抑制するが、我々は、EZH1/2 が急性骨髄性白血病 AML など様々ながんにおける幹細胞の維持に必須であり、EZH1/2 二重阻

害剤がこれらのがんの増殖に重要であることを明らかにしている。本研究では EZH1/2 の MRT における役割を明らかにするとともに、EZH1/2 の治療標的としての妥当性を示すことにより、MRT に対する有効な新規治療法の確立することを目指した。

MRT細胞株5種に対してEZH1/2二重阻害剤(DS-3201bおよびUNC1999)とEZH2特異的阻害剤(GSK126およびEPZ-6438)による増殖抑制効果の比較検討を行い、いずれの細胞株に対してもEZH1/2二重阻害剤の方が強い増殖抑制を示すことを明らかにした。また、用いたMRT細胞株におけるEZH1の発現を調べると、EZH2選択的阻害剤の増殖抑制効果はEZH1の発現と逆相関することが示された。また、各薬剤の効果はEZH1に対する酵素活性阻害の強さと相関が認められた。これらの知見からMRTにおけるEZH1の重要性が示唆された。

SMARCB1遺伝子とEZH1/2との関係性について検討を進めた。SMARCB1 wild typeの横紋筋肉腫細胞株RDはEZH1/2二重阻害

剤およびEZH2特異的阻害剤に対してほとんど増殖抑制を示さないが、SMARCB1をノックダウンするとEZH1/2の発現が増加し、薬剤に対する感受性が改善した。SMARCB1はEZH1/2の発現制御機構の一部に関与しており、その欠損がバイオマーカーの1つとなる可能性が示唆された。

EZH1/2二重阻害剤の効果を確認するために、A204.1移植マウスモデルを確立した。EZH1/2二重阻害剤DS-3201bを経口投与すると腫瘍の成長を完全に阻害した。EZH2特異的阻害剤EPZ-6438はわずかに腫瘍の成長を抑制したが、統計的に有意な差はなかった。H&E染色による組織学的解析では、対照マウスの腫瘍組織は異常な細胞増殖を示す異形性有糸分裂像を持つ密に詰まった腫瘍細胞から成っていたが、二重阻害剤投与マウスの腫瘍組織は少なく疎らに分布する腫瘍細胞から成り、異形性有糸分裂は対照マウスよりもはるかに少なかった。免疫染色によるH3K27me3およびCDKN2Aの発現を評価したところ、二重阻害剤治療を受けた腫瘍ではH3K27のトリ



メチル化が完全に喪失する一方で、CDKN2Aの発現が著しく増加していた。これらの結果は、DS-3201bの強力な抗腫瘍活性は、H3K27me3レベルの低下によって調節され、CDKN2A発現の上昇につながることを示唆している。

これらの結果から、EZH1及びEZH2がMRTの維持に必須であり、総合的に、我々の研究結果は、EZH1/2の二重阻害剤が腫瘍進展を効果的に抑制し、MRTの治療に有望な薬剤であることを示している。このEZH1/2二重阻害剤はバレメト

スタットシル酸塩(商品名エザルミア)として、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)及び末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)に対して製造販売が承認された。今後臨床試験を経て悪性ラブドイド腫瘍にも適応となることが期待される。

研究の成果

〈論文発表〉

Shinohara H, Sawado R, Nakagawa M, Hattori A, Yamagata K, Tauchi K, Ito J, Kuwahara Y, Okuda T, Ogawa C, Kitabayashi I. Dual targeting of EZH1 and EZH2 for the treatment of malignant rhabdoid tumors. Mol Ther Oncolytics. 27:14-25, 2022. doi: 10.1016/j.omto.2022.09.006.

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/医療者たち

Grant No. 2-11



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

GISTのバイオマーカーによる治療がより適切に行われるための下地になればと思います。

希少がん 希少がん 希少がん わたしの研究

GISTのバイオロジー評価と適切な治療選択のためのレジストリー研究

皆さんが安心して
治療を受けられる
ようにと思っています

内藤 陽一 ないとう よういち

国立がん研究センター東病院
総合内科 医師

Personal Data

Age : 49歳
星座 : 双子座
家族 : 妻、娘2人、うさぎ
出身地 : 神奈川県
医師歴 : 25年

Q. 好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

毎日うさぎをなでることが楽しいです。
出張時はラーメンを食べます。



Grant No. 2-11

GIST のバイオロジー評価と適切な治療選択のためのレジストリー研究

概要

本研究ではGIST患者レジストリーのためのデータベース構築、症例集積等の体制を構築し、後ろ向きレジストリーを完了し、前向きレジストリーを開始した。最初にうしろ向きレジストリーとしてGIST症例134例を登録した。このうち25例について、国際的なレジストリー研究である「転移・再発GISTを対象としてイマチニブ施行中の腫瘍減量手術の有用性を検討する国際後方視研究」(2019-223、日本、中国、韓国、台湾で実施)に登録した。

また、レジストリーを行うにあたり、院内における体制も併せて構築し、その中で解決が必要な問題点もまた明らかとなった。IHCについてはKITやCD34等では行えるものの、SDHについては抗体による検査結果の相違が著しく、確立した検査系がないことから、国内における体制整備の必要性が明らかとなった。

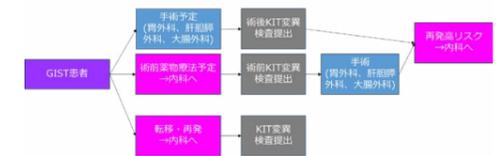
また、KIT遺伝子変異については全例で検討する体制を整備した。しかし、今後の薬剤開発を踏まえ、薬剤耐性の原因となるKIT二次変異を検索する体制が必要である。

これらの体制整備及び課題を受けて、前向きレジストリー研究の研究計画書を作成し、IRBで承認された(2023-377、2024年3月承認)。

前向きレジストリー登録例のうちNF-1変異を有するGISTに対するトラメチニブ治療例について、2024年日本臨床腫瘍学会で発表し(P104-9)、論文として公表した(JCO Precis Oncol. 2024 Aug;8:e2300649)。調べた範囲において、本論文は、NF-1変異GISTに対して、MEK阻害薬の効果を示した世界で最初の報告である。

また、登録例のうち、まれなKIT遺伝子変異を有する症例に対するイマチニブの有効性について、公表を準備中である。

すべてのGIST患者にKIT遺伝子変異検査を



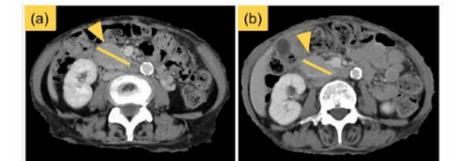
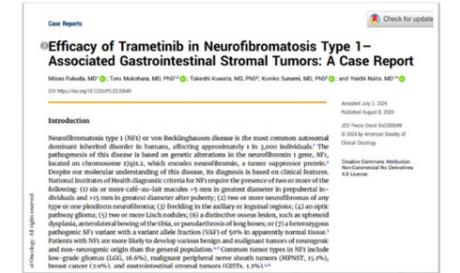
後ろ向きレジストリー研究 (134例) から国際研究へ登録 (25例該当)



- 適格標準 (国内レジストリー)**
 - 遠隔転移または再発病変を有する患者
 - 以下の1条件を満たす局所進行GIST患者
 - 局所進行切除不能GIST
 - 治療前に巨大GIST
 - 切除後
 - Modified NIH分類で再発リスク
- 収集情報 (国内レジストリー)**
 - 患者背景
 - 治療経過 (手術/薬物療法/局所治療)
 - 病理組織学的情報
 - フォローアップ
 - 1回/年アップデート

前向きレジストリー研究 (現在63例、登録継続中) からの報告

NF-1変異GISTに対して、MEK阻害薬の有効性を示した世界で最初の報告 (JCO Precision Oncology 2024)



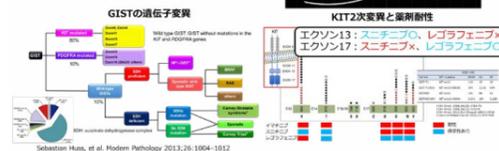
CT performed before (a) and after four months (b) of trametinib therapy: tumor (▲) originally 41 mm of size shrank to 27 mm (34% reduction). The mean density on CT, measured in Hounsfield units (HU), decreased from 96.22 HU to 93.77 HU based on the Choi criteria

KIT エクソン13変異があってもイマチニブが有効だった症例 (未発表データ)

- KIT exon13はイマチニブ耐性として知られている
- 胃GIST、術前
- 遺伝子変異検査でKIT exon13 p.Lys642Glu検出
- 文献ではデータは少ないが、有効な可能性
- イマチニブ内服により腫瘍縮小

レジストリー研究の必要性

- GISTは希少がんであるが、正確な情報は不明
- Wild-type GIST : 5~10%
- KIT 2次変異 : ~70%
- データベースがないことによる、国際共同研究や国際比較などの困難

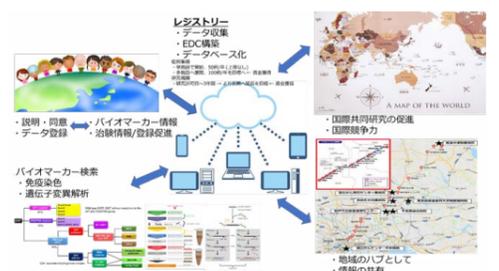


終了した研究等

STAR Registry研究 (終了)
世界のGISTにおいて治験登録を施行された患者のうち、High riskと判定された患者を登録し、術後アジュバント治療の実態と予後を調査する。

RESET治験
2次治療としてのレゾラフェニブの効果とKIT 2次変異について探索的に検討

レジストリー研究



11 内藤 陽一

11 内藤 陽一

GIST のバイオロジー評価と適切な治療選択のためのレジストリー研究

内藤 陽一 Yoichi Naito
(国立がん研究センター東病院 総合内科)

土井 俊彦 Toshihiko Doi
(国立がん研究センター東病院 先端医療科)

後藤田 直人 Naoto Gotoda
(国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科)

小嶋 基寛 Motohiro Kojima
(国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科)

三島 沙織 Saori Mishima
(国立がん研究センター東病院 総合内科)

中島 裕理 Hiromichi Nakajima
(国立がん研究センター東病院 総合内科)

三牧 幸代 Sachiyo Mimaki
(国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門)

中村 信之 Nobuyuki Nakamura
(国立がん研究センター東病院 臨床検査部)



研究概要

本研究では GIST 患者レジストリーのためのデータベース構築、症例集積等の体制を構築し、後ろ向きレジストリーを完了し、前向きレジストリーを開始した。

最初に後ろ向きレジストリーとして GIST 症例 134 例を登録した。このうち 25 例について、国際的なレジストリー研究である「転移・再発 GIST を対象としてイマチニブ施行中の腫瘍減量手術の有用性を検討する国際後方視研究」(2019-223、日本、中国、韓国、台湾で実施)に登録した。本研究は継続中であり、結果はまだ公開されていない。また、レジストリー登録例のうち NF-1 変異を有する GIST に対するトラメチニブ治療例について、2024 年日本臨床腫瘍学会で発表し (P104-9)、論文化した (JCO Precis Oncol. 2024 Aug;8:e2300649)。

また、レジストリーを行うにあたり、

院内における体制も併せて構築し、その中で解決が必要な問題点もまた明らかとなった。IHC については KIT や CD34 等は行えるものの、SDH については抗体による検査結果の相違が著しく、確立した検査系がないことから、国内における体制整備の必要性が明らかとなった。

また、KIT 遺伝子変異については全例で検討する体制を整備した。しかし、今後の薬剤開発を踏まえ、KIT 二次変異を検索する体制が必要である。

これらの体制整備及び課題を受けて、前向きレジストリー研究の研究計画書等を作成し、IRB で承認された(2023-377、2024 年 3 月承認)。現在登録を開始している。登録例のうち、まれな KIT 遺伝子変異を有する症例に対するイマチニブの有効性について、公表を準備中である。

NF-1 に対するトラメチニブ使用例

は報告例がなく、貴重な報告となる見込みである。

また、希少な KIT 変異例における薬剤の使用効果などについての情報が集積されてきており、今後継続的に報告を予定している。

レジストリー研究は短期間で完結するものではなく継続的に行っていくものであり、その中で貴重な情報を共有する仕組みが必要と考えられる。

研究の成果

〈学会発表〉

Misao Fukuda, Mai Shimura, Akira Hirota, Mao Uematsu, Nobuyuki Takahashi, Takehiro Nakao, Chikako Funasaka, Hiromichi Nakajima, Chihiro Kondoh, Kenichi Harano, Nobuaki Matsubara, Ako Hosono, Toru Mukohara, Takeshi Kuwata, Kuniko Sunami, and Yoichi Naito. Efficacy of trametinib in neurofibromatosis type 1 associated gastrointestinal stromal tumors: case report. 日本臨床腫瘍学会 2024. 2 月 24 日 (土) . 名古屋国際会議場

〈論文発表〉

Fukuda M, Mukohara T, Kuwata T, Sunami K, Naito Y. Efficacy of Trametinib in Neurofibromatosis Type 1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors: A Case Report. JCO Precis Oncol. 2024 Aug;8:e2300649. doi: 10.1200/PO.23.00649. PMID: 39116355

CANCER RESEARCHERS

希少がんと向き合う研究者/
医療者たち

Grant No. 2-12



今回の研究を
ひとことで言うと・・・

希少がんの情報を届ける
研究です。

希少がん Grant No. 2-12 わたしの研究

希少がん患者の医療情報ニーズ検索および患者会支援団体との連携・協働を通じた希少がんの情報提供手段に関する研究

希少がんとともに生きる患者さんや
ご家族の希望につながる活動をして
いきたい



加藤 陽子 かとう ようこ
国立がん研究センター
希少がんセンター 看護師・保健師

Personal Data

Age：不詳
星座：“まれ”な星座
家族：“まれ”な人
出身地：“まれ”な場所
看護職歴：不明

Q.好きなことや、
休日の過ごし方を教えてください。

“まれ”な場所を巡ること。



Grant No. 2-12

希少がん患者の医療情報ニーズ検索および患者会支援団体との
連携・協働を通じた希少がんの情報提供手段に関する研究

背景

- 希少がん患者は、発生頻度の高いがん患者に比べて病気や診療に関する正確な情報の入手が難しい
- 国立がん研究センター希少がんセンターの使命は希少がんに関する正確かつ最新の情報提供を行うこと
- さまざまな手段を活用して希少がんの情報提供、希少がん患者・Advocateとの連携に関する活動に取り組んでいる

研究目的

「希少がん Meet the Expert」から患者の経験や視点の角度から求めている情報ニーズを拾い上げ、適切な情報提供手段を検討することを目的とした。

「希少がん Meet the Expert」

- 患者や家族、一般の方を対象とした希少がんに関するセミナー
- 2017年から現地開催、2022年9月より「オンライン 希少がん Meet the Expert」(以下、オンラインMtE)として再開
- 当センターだけでなく、全国の希少がん診療施設の医師などを講師として招聘、各種希少がんなどについて解説
- 患者会・支援団体との連携・協働を通し、講師とのトークセッション

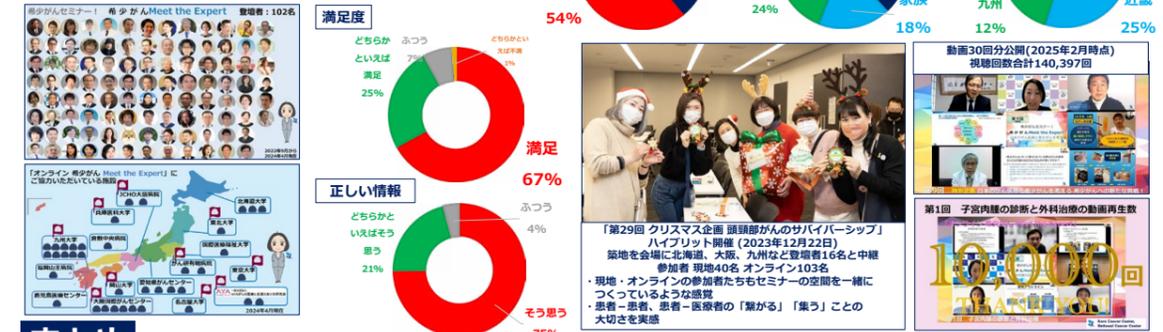


研究方法

「オンラインMtE」アンケート(セミナー申込み時、終了時)および公開した動画視聴状況のデータを整理し、検討を行った。

結果

- 2022年9月から2024年3月の1年7カ月で、36回開催
- 視聴者合計6,589名、平均183名/回(105~461名)
- 登壇者102名(延べ233名)
- 全国の希少がん診療施設15施設(延べ36施設)
- 学会・研究会1団体(延べ2団体)
- 協力患者会・支援団体24団体(延べ51団体)



まとめ

- オンライン開催によって登壇者・視聴者は全国からアクセス可能
- 後日オンライン上で動画をアーカイブとして公開することにより、開催日視聴者の20倍を超える視聴状況
- 希少がんに関する最新の正確な情報に関する大きなアンメットニーズ
- ハイブリット開催も有効

今後に向けて

希少がん患者の経験や視点の角度から求めている情報ニーズを拾い上げ、オンラインもうまく取り入れつつ、リアルでのコミュニケーションも大切にし、魅力的な「オンライン 希少がん Meet the Expert」を創り上げ、全国に希少がんの情報を届ける!

All Activities for Rare Cancer Patients!!

希少がん患者の医療情報ニーズ検索および患者会支援団体との連携・協働を通じた希少がんの情報提供手段に関する研究

加藤 陽子 Yoko Katoh
(国立がん研究センター 希少がんセンター)

後藤 悌 Yasushi Goto
(国立がん研究センター 希少がんセンター / 中央病院 呼吸器内科)

小倉 浩一 Koichi Ogura
(国立がん研究センター 希少がんセンター / 中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)

西田 俊朗 Toshiro Nishida
(独立行政法人 地域医療機能推進機構 大阪病院)

川井 章 Akira Kawai
(国立がん研究センター 希少がんセンター / 中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)

患者会・支援団体

研究概要

〈背景〉

希少がん患者は発症頻度の高いがん患者に比べて、疾患や診療に関する情報の入手が難しい医療環境に置かれている。国立がん研究センター希少がんセンターは希少がんに関する正確かつ最新の情報提供を行うことを使命と考え、希少がんの情報提供に関する活動に取り組んでいる。希少がんに関する幅広い情報提供を行うことを目的にセミナー「希少がん Meet the Expert」(以下、MtE)を開催している。本研究では患者の視点から求めている情報ニーズを拾い上げ、適切な情報提供手段を検討することを目的とした。

〈方法〉

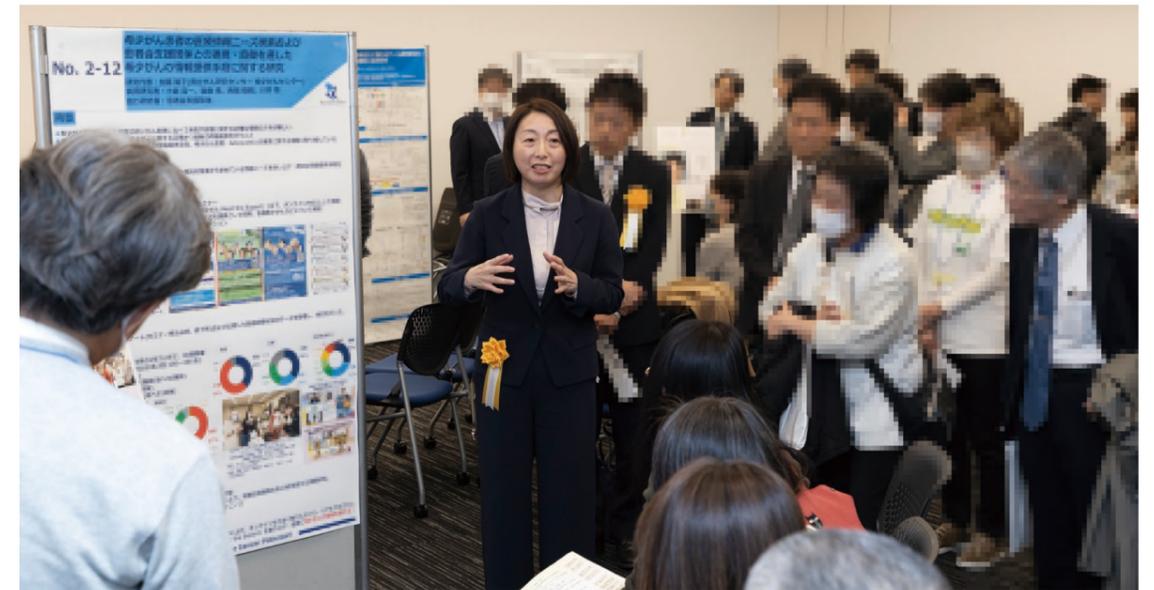
2022年9月よりオンラインでMtEを開催。申込/終了MtEアンケート、

アーカイブ動画視聴状況の検討を行った。

〈結果〉

2022年9月から2024年3月、肉腫(サルコーマ)、GIST(消化管間質腫瘍)、中皮腫、神経内分泌腫瘍、悪性黒色腫(メラノーマ)など希少がんの解説、病理診断、治療開発などをテーマに36回のMtEを開催した。医師、患者会・支援団体の登壇者102名、全国の希少がん診療施設15施設、学会および研究会1団体、患者会・支援団体24団体との連携・協働を通して開催した。36回の視聴者数合計は6,589名、平均183名/回、患者38%、家族18%、医療者24%、その他20%。居住地は北海道地方5%、東北地方8%、関東地方30%、中部地方10%、近畿地方25%、中国・四国地方

10%、九州地方12%。MtEを視聴しての満足度は満足67%、どちらかといえば満足25%、ふつう7%、どちらかといえば不満1%。神経内分泌腫瘍に対するPRRT(ペプチド受容体核医学内用療法)、類上皮肉腫の診療など最新の治療や臨床試験に関するテーマの満足度が高かった。正しい情報を得ることができたかに対してはそう思う74%、どちらかといえばそう思う21%、ふつう4%であった。第29回をハイブリッド開催、国立がん研究センター築地キャンパスを会場に北海道・近畿・九州地方の登壇者と中継、参加者は現地40名・オンライン103名。会場では患者同士がCOVID-19後初再会、繋がる・集うことに関する意見が多くあった。アーカイブ動画をWEB上で公開、30回分の動画視聴回数合計は140,397回(2025年2月時点)。



〈結語〉

「希少がん Meet the Expert」をオンラインで開催することによって登壇者および視聴者は全国からアクセス可能であり、後日アーカイブ動画として公開することにより、開催日視聴者数の約20倍を超える視聴が得られており有効な情報提供手段であることが明らかになった。希少がんに関する最新の正確な情報に関する大きなアンメットニーズが伺え、COVID-19規制緩和に伴いハイブリッド開催も必要である。視聴者は

最新の治療、臨床試験、患者-患者、患者-医療者の交流などに対するテーマにニーズが伺える。引き続き、患者の視点から求めている情報ニーズを拾い上げ、更に検討を継続することが重要である。

〈将来展望〉

本グラントを創設するにあたりご寄付してくださった方の思いである、希少がんを発症してから正確な診断・治療に辿り着くまでに長い時間を要し、様々な苦勞を経験した事、希少がんに関する信頼できる情報

源が極めて限られている事に対して、本研究はそれらを解決するための手段のひとつとして成りえる。また、患者会・支援団体と連携・協働することで、パンフレット、動画、オンラインなど、各々の希少がんに対するより適切な情報提供手段を構築することが可能となる。将来的には、国内外の医療施設、行政組織、企業等とも協力し、希少がんの医療情報に関するより有益で有効な情報発信を実現してゆくことに、寄与できることが期待される。

研究の成果

〈学会発表〉

- 加藤陽子、後藤悌、小倉浩一、川井章、西田俊朗 「『希少がん Meet the Expert』を通じたAYA世代の参加者の医療情報ニーズ検索および情報提供手段の検討」(第4回AYAがんの医療と支援のあり方研究会学術集会 2022年3月)
- 加藤陽子 「希少がんセンター・希少がん中央機関の取り組み-中皮腫患者のより良い医療のために-」(第3回日本石綿・中皮腫学会学術集会 2022年9月)
- 加藤陽子、後藤悌、小倉浩一、西田俊朗、川井章 「Cancer information needs in patients with rare cancers: analysis of the

questionnaire obtained from the participants in "Meet the Expert on Rare Cancer"」(第60回日本癌治療学会学術集会 2022年10月)

- 加藤陽子、後藤悌、小倉浩一、西田俊朗、川井章 「Needs for cancer information in patients with rare cancers: analysis of the questionnaire from the participants in "Meet the Expert on Rare Cancer"」(第20回日本臨床腫瘍学会学術集会 2023年3月)
- 加藤陽子、右田孝雄、後藤悌、小倉浩一、渡辺俊一、川井章 「希少がんセミナー-希少がん Meet the Expert- から見える悪性胸膜中皮腫の医療情報ニーズ」(第4回日本石綿・中皮腫学会学術集会 2023年9月)
- 加藤陽子、平田勝久、後藤悌、吉田達哉、川井章 「"希少がん みんなで相談 Q & A"

から見える胸膜中皮腫患者の医療情報ニーズ」(第65回日本肺癌学会学術集会 2024年10月)

〈論文発表〉

- 加藤陽子、川井章 「希少がんの情報提供、希少がん患者との連携・アドボカシー」 CLINIC magazine. 50(2),28-29,2023.
- 加藤陽子、川井章 「希少がんセミナー『オンライン 希少がん Meet the Expert』の取り組み」 CLINIC magazine. 51(3),32-33,2024.

希少がんグラウンド記念シンポジウム

アンケート集計結果

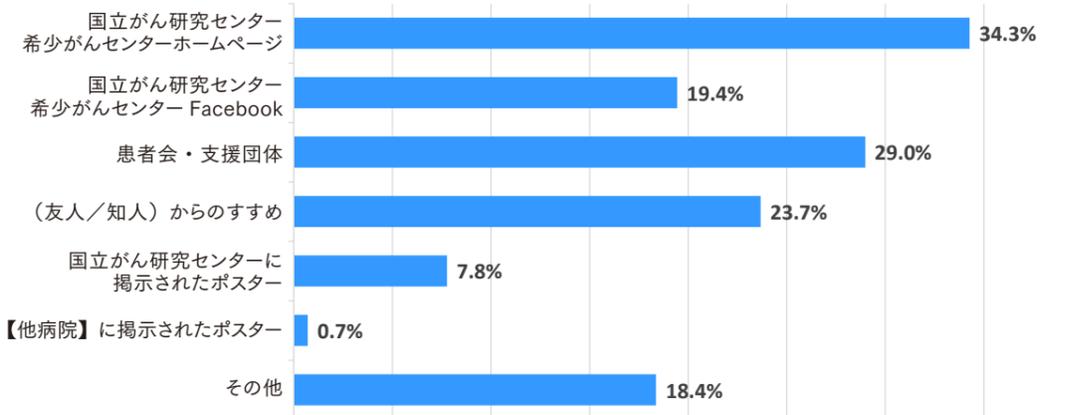
シンポジウムの参加者数は、278名（患者さんやご家族、患者会・支援団体、医療関係者、企業・行政・メディア関係者など）でした。
アンケートへのご協力、ありがとうございました！

Thank you ♡

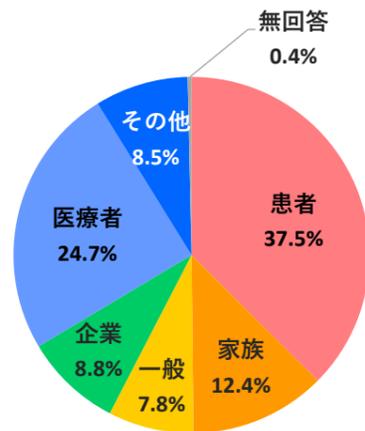


希少がんセンター
公式キャラクター
希子（まれこ）

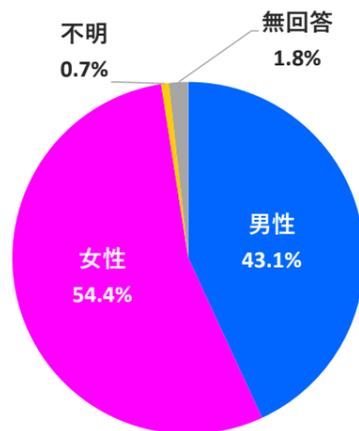
「今回のシンポジウムを知った媒体（複数回答）」



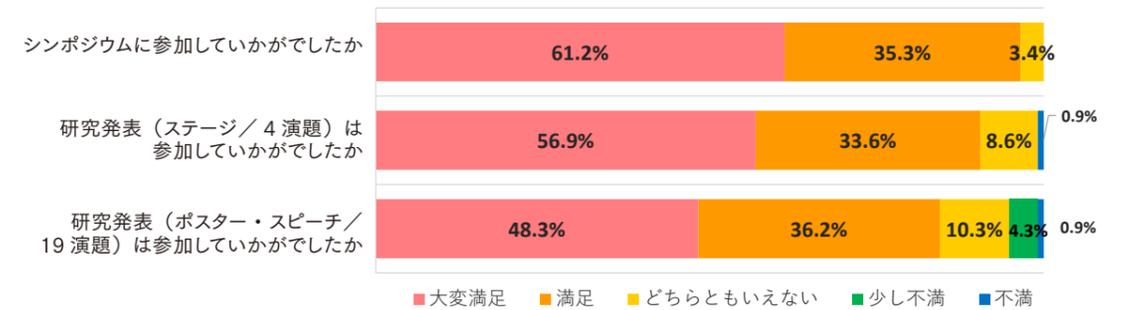
「立場」



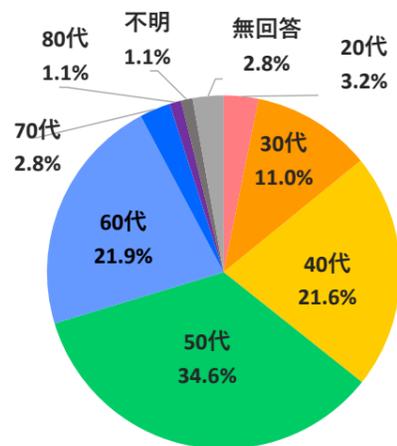
「性別」



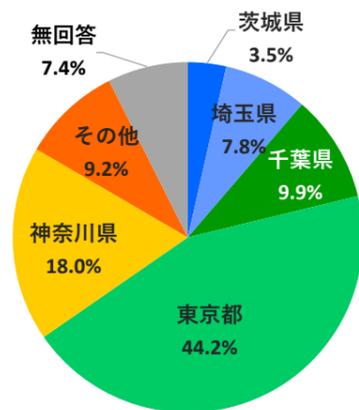
「シンポジウムに参加した満足度」



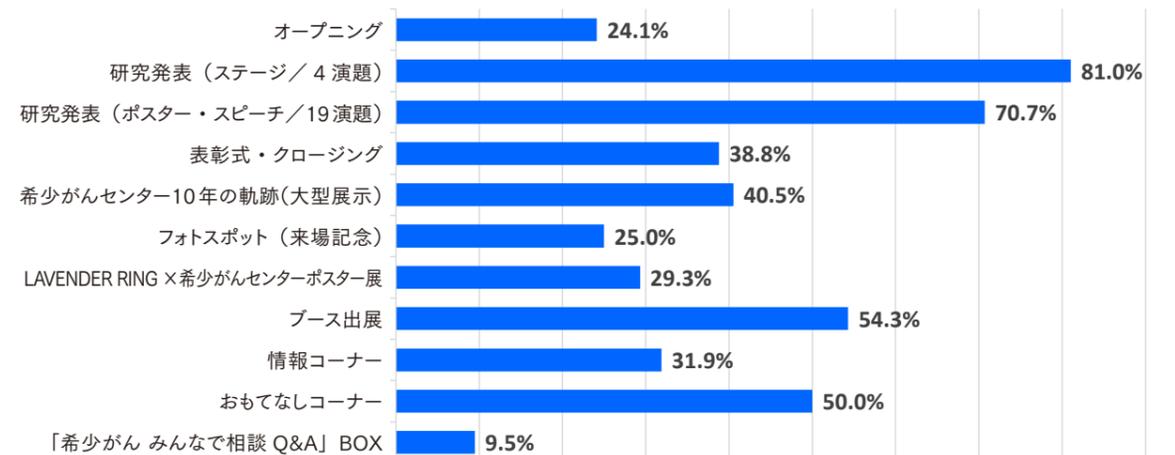
「年代」



「居住地」



「シンポジウムで関心を持った内容（複数回答）」



シンポジウム

※一部抜粋

参加者の声

現在治療中で不安ばかりですが、がん治療の未来とがん患者になっても元気に生きる方々を目にすることが出来て、頑張る勇気を頂きとても感謝しています。

明るい雰囲気の中、むずかしい話をわかりやすく伝えていただき、関わる方すべて頼もしく思えました。先生方も皆さん一生懸命で感激しました。

特に研究発表では、患者会と共に発表をするというのは今まで拝見したことがなく、とても画期的と思いました。

支援団体のブースでマニキュアを塗ってもらいました。とても気分が上がりました。

普段患者さんとお会いすることがない方も、水面下でもすごい熱意と真剣な姿勢で向き合っていたら、とても希望を感じるイベントでした。

最後の表彰式はとてもよかったのですが、患者がもっと着席しやすい仕様にしていただけたらありがたかったです。

女性の先生が少ないことに少しさびしさを感じました。今後、がん研究においても女性の活躍を期待したいと心から思います。

あとがき

～シンポジウムを終えて～

今回のシンポジウムは、『つなげよう 未来への架け橋～研究・コミュニティ・あなたの想い・私の想い～』を合言葉に、患者会との連携・協働のもと開催されました。

研究成果は、研究者と患者会代表がペアを組んで発表。患者会による「未来への架け橋賞」の選出・表彰や「希少がんセンター 10年の軌跡」の大型展示など、患者会の方々のさまざまなアイデアを取り入れた全てが新しい試みでした。その熱気がよみがえるようなレポート（報告書）ができました。当日の臨場感を感じていただけると幸いです。

最後に、シンポジウムの開催に協力してくださった皆さま、本当にありがとうございました。心より感謝申し上げます。

国立がん研究センター 希少がんセンター
加藤 陽子、川井 章



シンポジウム当日のダイジェスト動画を配信中!



YouTube

本誌やダイジェスト動画のご意見、ご感想はこちらまで!
(回答期限 2026年3月31日)



アンケート

企画・運営・制作に協力してくださった皆さま
(五十音順)

【患者、家族、有志の皆さま 41名】

天野 慎介さま、小堤 麻規子さま、ガテリエ・ローリンさま、加藤 ミノルさま、木口 マリさま、栗原 慎子さま、小島 貴子さま、後藤 美恵子さま、坂口 由美さま、志賀 俊彦さま、志村 敬彬さま、下澤 純子さま、下澤 文伸さま、杉本 香苗さま、鈴木 友里さま、高橋 智子さま、田中 里恵子さま、多和田 奈津子さま、月村 寛之さま、西館 澄人さま、西村 昌史さま、芳賀 園子さま、橋本 篤士さま、橋本 利栄子さま、濱井 薫さま、濱井 信作さま、浜田 由起子さま、平田 勝久さま、平塚 歩さま、平野 麻美さま、深江 豊さま、福田 ゆう子さま、福智 木蘭さま、堀内 玲子さま、本田 洋子さま、三宅 宗靖さま、村山 民愛さま、望月 ミサさま、望月 由美子さま、八幡 亜紀子さま、吉井 寿美さま

【医療関係者の皆さま 24名】

一村 昌彦さま、植村 朋子さま、後澤 乃扶子さま、大迫 由美子さま、大野 誠さま、緒方 大さま、垣添 忠生さま、後藤田 直人さま、後藤 倣さま、坂本 はと恵さま、櫻井 卓郎さま、瀬戸 泰之さま、全田 真幹さま、土原 一哉さま、筒井 愛梨さま、土井 俊彦さま、中釜 齊さま、堀田 知光さま、松浦 成昭さま、間野 博行さま、山浦 菜さま、山崎 直也さま、吉田 幸弘さま、吉本 世一さま

国立がん研究センター
希少がんグラント記念シンポジウム Report

2025年3月31日発行
発行元 国立がん研究センター 希少がんセンター
Eメール rcc-office@ml.res.ncc.go.jp
電話 03-3547-5201 (内線 3578 平日9時~17時)
HP <https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/index.html>
FB <https://www.facebook.com/rarecancer>

希少がんグラント記念シンポジウムへの
ご協力、ありがとうございました!



Thanks!

希少がんセンターは、

これからも

患者さんや

ご家族とともに

歩み続けます！



希少がんセンター
公式キャラクター
希子（まれこ）



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan



Rare Cancer Center