

56	肺癌の遺伝子多様性の解析と分子モニタリングの確立	杉尾 賢二
-----------	---------------------------------	--------------

【目的】原発性肺癌は局所進行肺癌であるⅡ～Ⅲ期では完全切除が行われても再発率は約50%、5年生存率も40～60%と未だ不十分な成績であり、薬物治療を主とする集学的治療が必須である。癌細胞の遺伝子変化は、初期においては単一の変化 (clone) であり、増殖・進展とともに種々の遺伝子変異が加わり遺伝子多様性が増すことになる。本研究では、手術時の標本から早期変異主体の癌細胞と進展変異を有する癌細胞という空間的多様性を検討した。手術後の定期的な血液や再発時腫瘍組織のMRD (minimal residual disease) を検出することは再発早期発見や治療開始に極めて重要であり、遺伝子学的分子モニタリング (molecular monitoring) としての確立にも繋がる。

【方法】病理病期Ⅱ～Ⅲ期の非小細胞肺癌患者の手術摘出検体の原発腫瘍から核酸を抽出し、オンコマイン Dx Target Test 等による網羅的遺伝子解析で遺伝子多様性 (空間的多様性) の解析を行い、clone、subclone を同定した。病理病期Ⅱ～Ⅲ期の肺腺癌4例について、術後経過観察中の定期的採血された血漿からcfDNAを調製し、次世代シーケンサー (NGS) による遺伝子解析を施行した。同一症例の原発巣と術後血漿の遺伝子変異の相違点 (時間的多様性) を解析した。これらの結果から遺伝子学的分子モニタリング (molecular monitoring) の確立を試みた。

【結果】術後再発を認めた2症例に腫瘍由来と考えられる新たな遺伝子変異を認めた。また、再発を認めなかった2症例でも、PTENやMAP2K1の変異を認め、これらの変異は腫瘍由来である可能性がある。1症例において、脈絡膜再発後の血漿では手術検体と同じEGFR変異が検出されており、眼球摘出した手術検体からも同じEGFR変異が検出された。眼球摘出後の血漿では、EGFR変異は検出されず、再発部の手術により腫瘍由来のctDNAが消失した可能性が示唆され、分子モニタリングを提示した症例となった。他の症例においては、モニタリングした血漿から腫瘍由来と考えられる同一の変異は検出されず、分子モニタリングは確立できず今後の検討を要する。

切除標本とモニタリング血漿の遺伝子変異

Case	Stage	Recurrence	Primary tumor	Plasma	
				preop (eye)	postop (eye)
No. 4	IVA	+	EGFR L858R	EGFR L858R	-
					BRCA2
					FGFR2
					PDGFRA
					STK11
					TP53