

6.

眼内リンパ腫と硝子体混濁を伴うぶどう膜炎患者の硝子体液および血清中における網羅的miRNA解析

(眼科)

○嶺崎 輝海、臼井 嘉彦、朝蔭 正樹
 棚津 直也、清水 広之、山川 直之
 成松 明知、坪田 欣也、馬詰和比古
 後藤 浩

(分子病理学分野)

黒田 雅彦

【目的】 マイクロRNA (miRNA) は低分子RNAであり、non-coding RNA の一種である。ヒトにおいて、すでに2,600種類以上のmiRNAが同定され、現在までに多くの癌におけるバイオマーカーとして期待されている。本研究では、眼内リンパ腫と硝子体混濁のあるぶどうが膜炎患者の硝子体および血清miRNAを網羅的に解析し、眼内リンパ腫に特異的なバイオマーカーを探索したので報告する。

【方法】 2017年から2018年に東京医大病院眼科を受診し、眼内リンパ腫と診断された患者の血清13例、硝子体8例を対象とした。血清および診断と治療を兼ねた硝子体手術の際に採取された硝子体からRNAを抽出し、マイクロアレイ (DNAチップ、3D-Gene[®]) を用いて2,565種類のmiRNA発現レベルを網羅的に解析した。対象として、硝子体混濁のあるぶどうが膜炎患者の硝子体液と血清を用い、眼内リンパ腫に特異的なバイオマーカーとなるmiRNAやクラスターを同定した。

【結果】 解析されているmiRNAのうち、硝子体中では287種類のmiRNAが有意に発現の上昇がみられ、15種類のmiRNAの発現が有意に低下していた。血清では16種類のmiRNAの発現の上昇がみられ、1種類の発現が低下していた。

【結論】 硝子体液および血清のmiRNAを網羅的に解析することで、硝子体混濁を伴うぶどうが膜炎の鑑別に有用な眼内リンパ腫に特異的なmiRNAを同定することができた。その発現は診断マーカーの他、miRNAの発現を調節することで新規治療標的になる可能性がある。

7.

唾液腺導管癌における免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療戦略と癌微小環境との関連性

(大学院博士課程4年人体病理学分野)

○三枝奈津季

(人体病理学分野)

長尾 俊孝

(国際医療福祉大学三田病院)

多田雄一郎

【背景・目的】 唾液腺導管癌 (SDC) は、浸潤性乳管癌に類似した組織像を呈する稀な唾液腺癌である。本腫瘍は極めて悪性度が高いにもかかわらず、未だ標準的薬物療法は確立されていない。一方、多くの癌腫において免疫チェックポイント阻害剤の有用性が明らかになっており、また、それに関連したPD-1、PD-L1、およびCTLA-4の発現や、腫瘍内浸潤リンパ球 (TILs)、DNAミスマッチ修復蛋白の発現消失 (dMMR)、マイクロサテライト不安定性 (MSI) と予後との相関が示唆されている。しかし、唾液腺癌ではこれら癌微小環境因子についての報告は少ない。本研究では、国内外でも最多症例によるSDCの癌微小環境と臨床病理学的特徴との関連性を解析した。

【対象と方法】 全国多施設共同研究 (全7施設) により集積されたSDC136例を対象とした。まず、PD-1、PD-L1、CTLA-4、CD8、FOXP3、MMR (MLH1、MSH2、PMS2、MLH6) に対する免疫組織化学染色を施行した。PD-1とCTLA-4は腫瘍内の陽性細胞数を計測し、3群比較を行った。PD-L1に関しては、全腫瘍細胞に対する陽性腫瘍細胞の割合と全腫瘍細胞に対する陽性細胞 (腫瘍細胞、リンパ球、マクロファージ) の割合 (CPS) について検討した。TILsはCD8とFOXP3陽性細胞数により評価した。MSIに関しては腫瘍部のDNAを用いて解析した。

【結果】 PD-1、CTLA-4、CD8、およびFOXP3の発現率は各々の間で有意な正の相関が認められた。dMMRは13症例 (9.5%) で検出されたが、高頻度MSI症例はなかった。PD-L1 (CPS) 高発現は核多形性有とKi-67高標識率、CD8高値は脈管侵襲有とKi-67高標識率、CTLA-4高値は高cN因子・Ki-67高標識率・核多形性有と有意な関連があった。また、CTLA-4高値症例では同低値症例に比べて5

年全生存率・5年無増悪期間共に低く、予後不良であった。しかし、その他の癌微小環境因子と予後との有意な関連性はなかった。

【結語】 SDCにおける癌微小環境を検討した本研究成果は、本腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬による治療を行う上で重要な基礎的データになり得ると考えられた。

(本研究は『令和元年度東京医科大学研究助成金による研究』です)

8. EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する血漿 EGFR 遺伝子変異検査の現状

(呼吸器・甲状腺外科学)

○工藤 勇人、武内 進、前原 幸夫
嶋田 善久、牧野洋二郎、萩原 優
垣花 昌俊、梶原 直央、大平 達夫
池田 徳彦

(人体病理学分野)

松林 純、長尾 俊孝

【背景】 EGFR 遺伝子変異 (EGFRm) 陽性肺癌に対して、第1、2世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 使用例は依然多い。T790M 変異 (T790M) は耐性機序の一つとされ、一次治療 EGFR-TKI 耐性または増悪後の T790M 陽性例に対しては、Osimertinib の使用が推奨されている。血漿 EGFRm 検査 (LB) は、組織生検に比べ、低侵襲的かつ早期に結果が得られる。しかし保険適応上制限があり、検査のタイミングや複数回の検査意義について議論の余地がある。

【対象・方法】 当院で血漿 EGFRm 検査を行った進行/再発 EGFRm 陽性肺腺癌 57 例を対象とした。LB は薬物療法に治療抵抗性、病勢進行であるが、組織採取が困難と判断した際に施行した。原発巣や転移巣からの再生検 (TR) の EGFRm の結果とともに、後方視的に検討した。

【結果】 進行癌/再発 = 30/27 例。原発巣の治療前 EGFRm は、エクソン 19 欠失 / L858R 変異 / その他 = 33/22/2 例。LB1 回/2 回以上 = 37/20 例。

(1) 初回 LB 検査で 24 例 (42%) は原発巣と同一 EGFRm を検出、うち 9 例 (15%) は T790M を検出。さらに 2 回以上の LB を行った 7 例中、2 例

で T790M を認めた。

(2) 初回 LB でいずれの EGFRm も検出しなかった 33 例中、13 例が 2 回以上の LB を行い、7 例で原発巣と同一 EGFRm を検出、うち 2 例は T790M を認めた。

T790M を検出した全 13 例では、Osimertinib の投与が行われた。

経過中に TR を行い、肺癌組織を採取したのは 21 例 (36%)。TR 検体からは全例で原発巣と同一 EGFRm を検出、4 例で T790M を認めた。

【結論】 病勢進行かつ TR 困難症例の 22% の症例で、複数回の LB により T790M を検出した。初回 LB 検査で T790M 陰性例においても、TR 困難な場合 LB 再検を考慮すべきである。

9. 膵癌における HOXB9 による抗癌剤耐性メカニズムに関する検討

(八王子：消化器外科・移植外科)

○横塚 慧、千葉 斉一、中川 雅
小金澤 樹、小林 敏倫、小澤 陽介
佐野 達、富田 晃一、筒井 りな
河地 茂行

【背景】 癌治療における化学療法における大きな課題の一つとして、癌細胞の抗癌剤に対する耐性と抗癌剤に対する効果予測因子が挙げられる。現在まで抗癌剤に対する耐性については数多くの研究がなされているが、その詳細なメカニズムについてはわかっていない。我々の現在までの研究成果により、転写因子 HOXB9 が主に TGF β 経路を介して癌の転移や浸潤に関わる予後因子であることが示されると同時に、DNA 損傷・修復の過程に作用し抗癌剤耐性の獲得や分子標的治療薬の感受性に重要な役割を持つことが示唆されている。これらの知見をもとに、癌における HOXB9 発現による EMT を介した抗癌剤耐性獲得と分子標的治療薬の感受性メカニズムを明らかにすることによって、癌治療における個別化治療に対するバイオマーカーの確立を目指し、臨床への応用を試みることを目的として本研究を立案した。

【方法】 膵癌細胞株において siHOXB9 を用いて HOXB9 をノックダウンし、EMT marker の変化、