

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	資料
令和元年10月16日	4-1

がんの全ゲノム解析 『希少がん』

国立がん研究センター希少がんセンター
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
川井 章

希少がんの定義

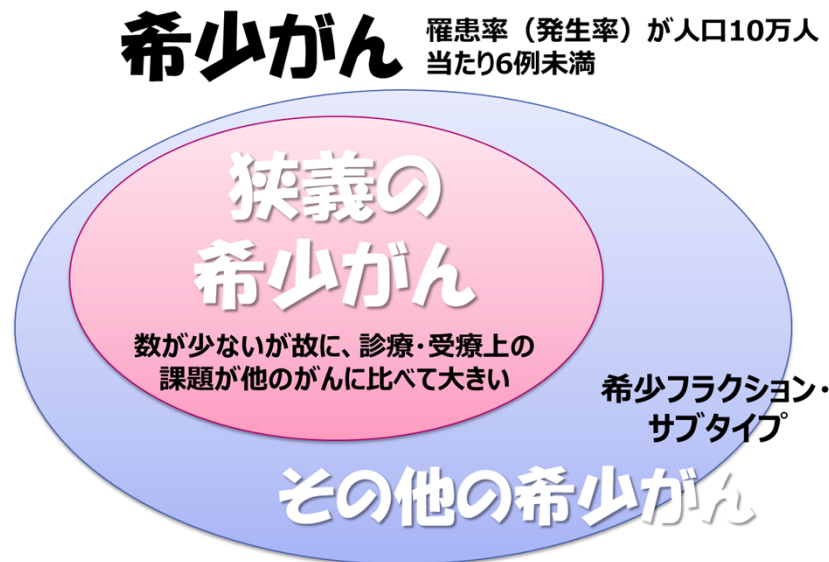
定量的定義

- 罹患率（発生率）が人口10万人当たり6例未満

定性的定義

- 数が少ないが故に、診療・受療上の課題が他のがんに比べて大きい

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」
(2015年3月～8月)



『狭義の希少がん』

臨床病理学的に従
来から一つの疾患と
して認識されているが
んであって、その発生
頻度がまれなもの

『希少サブタイプ』

従来、臨床病理学的
に一つの疾患として認
識されていたがんの中
から、共通した分子異
常によって新たに括られ
た希少な疾患群

Cancer Science 109:1731-1737,2018.

診療実態から見た“希少がん”

“Type I”

Rare Cancer in common disease

腫瘍**以外**の疾患が多数を占める診療科における希少がん

例：肉腫,眼腫瘍,悪性黒色腫など

- ✓ 医師は“がん”に**unfamiliar**
- ✓ がんが疑われれば専門医への紹介が比較的行われやすい



「…これはうちでは**診ることができません**。専門の先生に診てもらってください。」

…集約化が有効？

＝『狭義の希少がん』

“Type II”

Rare Cancer in common cancer

腫瘍性疾患が多数を占める診療科における希少がん

例：GIST,小腸がん, **希少サブタイプ**など

- ✓ 医師は“がん”に**familiar**
- ✓ Common cancerに準じた治療（sub-optimal）が行われやすい

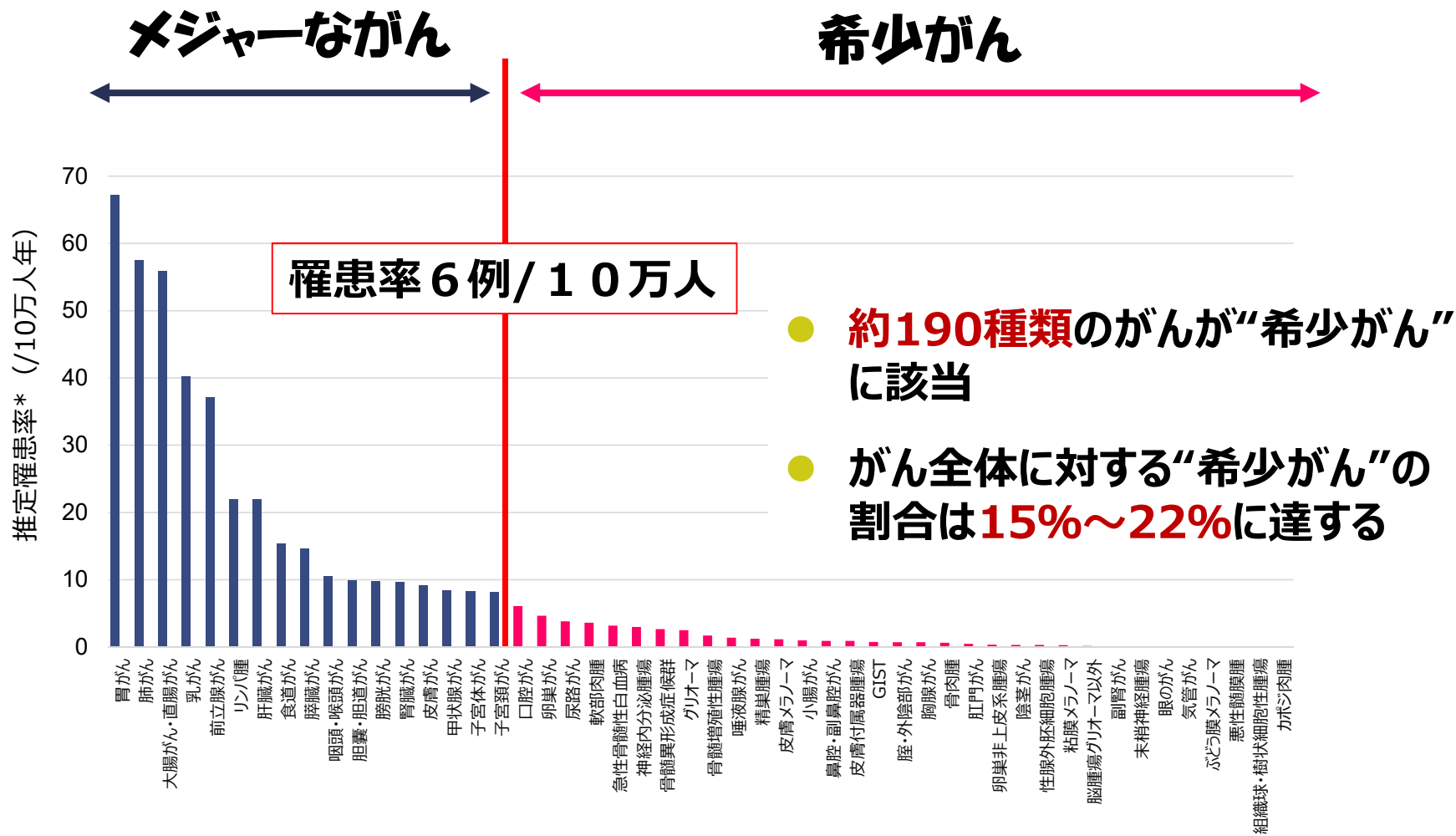


「…手術はできそうです。とはいえ、同じ臓器の**類似の病気に準じて治療**しましょう。」

…ガイドラインが有効？

＝『狭義の希少がん』
＋『希少サブタイプ』

希少がん（狭義）

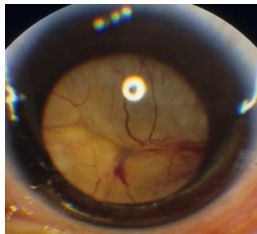


* 院内がん登録（2008～11）より推定した全国推定罹患率

希少がんの種類

診断・組織名 (約190種類)

部位・組織名	(/10万人年)	部位・組織名	(/10万人年)
末梢神経・脳神経のグリオーマ	0.01	骨肉腫	0.59
中耳の上皮性腫瘍	0.03	GIST	0.72
悪性髄膜腫	0.04	悪性中皮腫	0.75
ぶどう膜のメラノーマ	0.05	小腸の上皮性腫瘍	0.98
末梢神経・脳神経の非グリオーマ	0.07	皮膚メラノーマ	1.13
眼と付属器の上皮性腫瘍	0.07	神経内分泌細胞腫瘍	2.97
卵巣の非上皮性腫瘍	0.33	軟部肉腫	3.60
肛門の上皮性腫瘍	0.46	腎盂・尿管・尿道の上皮性腫瘍	3.80



網膜芽細胞腫



脂肪肉腫



メラノーマ

Type I & Type II

希少がん医療の課題

- 経験の不足
- 教育・訓練の不足
- 不適切な診断・治療
- 情報の不足
- 臨床研究の不足
- 基礎研究の不足

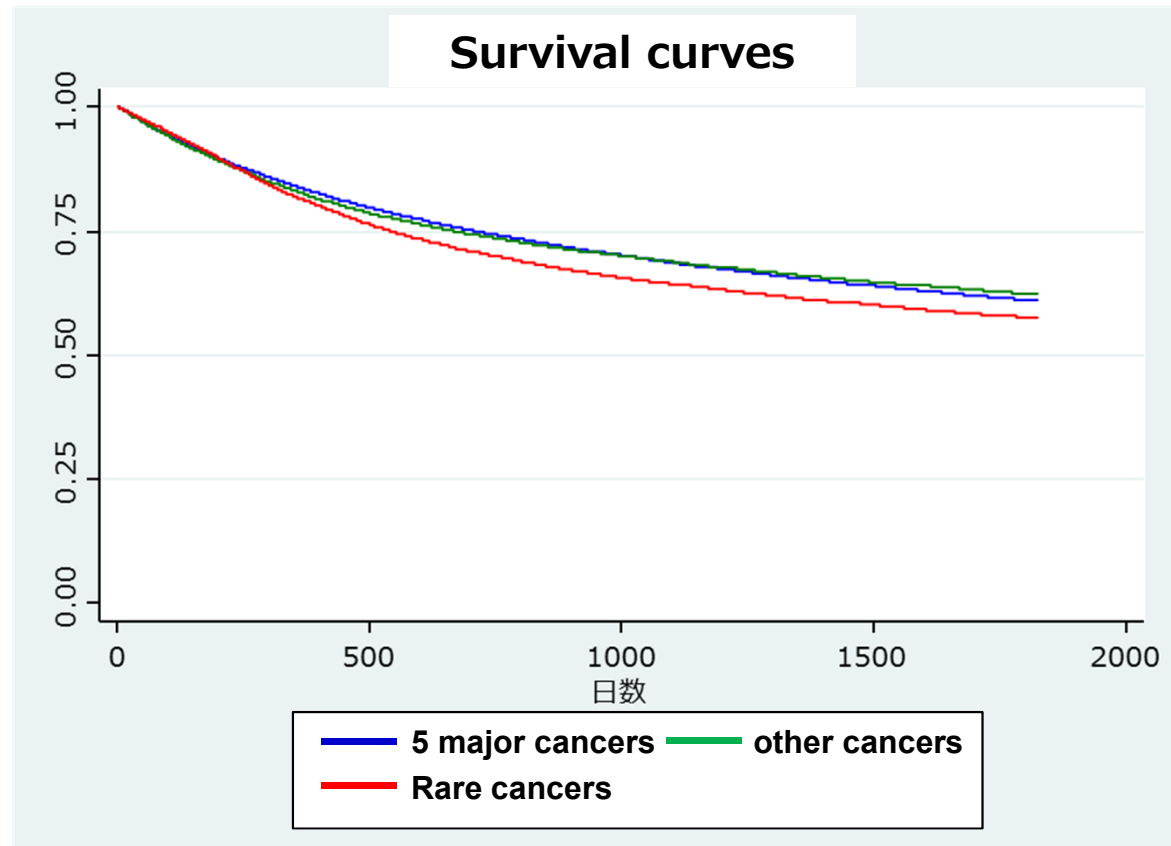
希少がん医療における
不足・不適切

5-year relative survival

- All common cancers **63.4%**
(95% CI 63.3 to 63.4)
- All rare cancers **48.5%**
(95%CI 48.4 to 48.6)

Lancet Oncol. 18:1022-39,2017.

希少がんの治療成績は不良



T. Higashi "The Committee on Medical Care and Social Support for Rare Cancers" (2015)

がんゲノム解析

ゲノム解析によりわかること

- 遺伝子異常の同定 ⇒ 腫瘍発生に関与する分子経路異常の探索
- 治療標的となりうる遺伝子異常の同定 ⇒ 治療法の開発
- ゲノム異常の同定 ⇒ 発がん要因の解明と予防法の開発

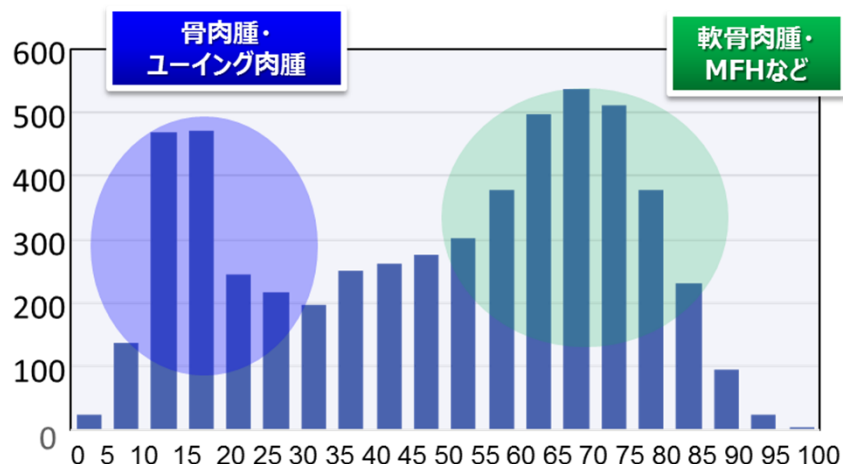
希少がんにおいてはさらに、「**希少がんは、なぜ希少なのか？**」

- 非常に起こりにくいゲノム異常が原因となっている？
- 非常に数が少ない細胞が標的となっている？
- 発がん要因への暴露の差？

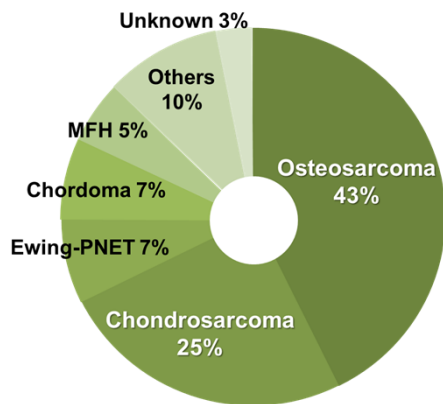
第2回希少がん対策専門部会.資料6.柴田委員 (2016.12.9.)より

希少がんの全ゲノム解析例 軟骨肉腫・ユーイング肉腫

悪性骨腫瘍の発症年齢



全国骨・軟部腫瘍登録一覧表 (2006-15)

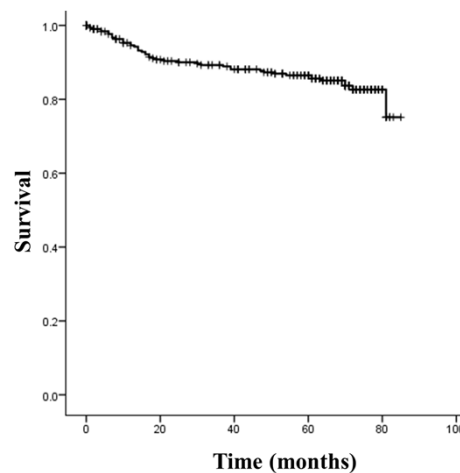


悪性骨腫瘍の組織型

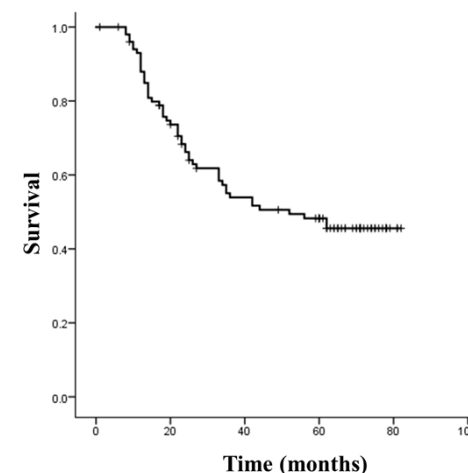
国内における発生数/年

診断名	2012	2013	2014	2015
骨肉腫	171	207	166	200
軟骨肉腫	138	104	119	132
ユーイング肉腫	26	27	30	44

全国骨・軟部腫瘍登録一覧表より



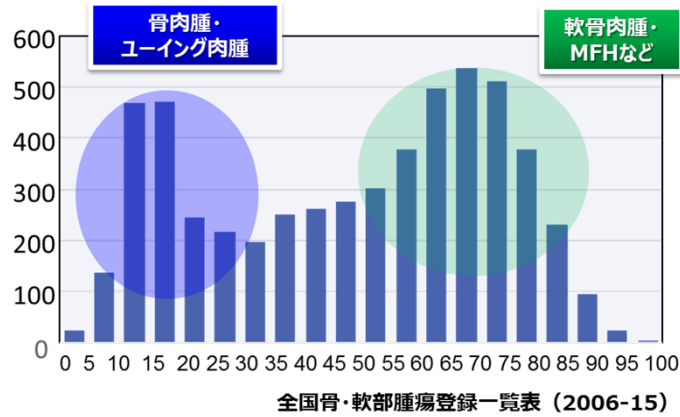
軟骨肉腫
(n=323)



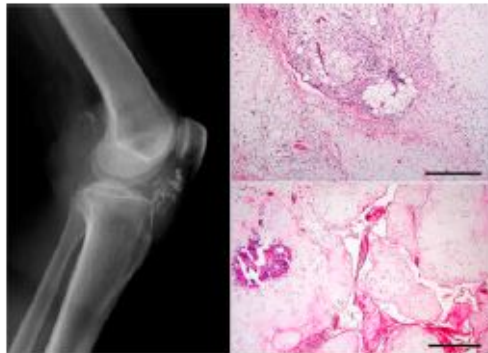
ユーイング肉腫
(n=102)

軟骨肉腫の全ゲノム解析

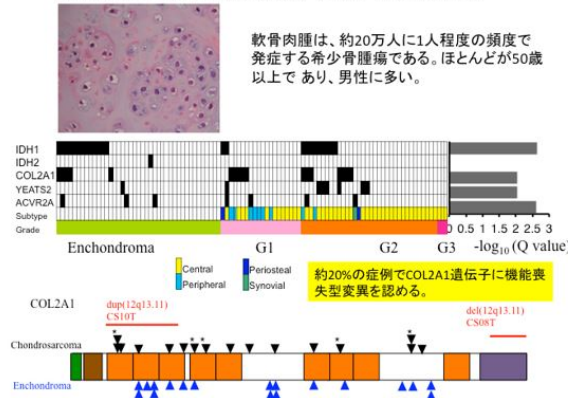
悪性骨腫瘍の発症年齢



軟骨肉腫



軟骨肉腫全ゲノム解析による新規ドライバー遺伝子の同定



- 約20%の症例で、軟骨細胞の分化に重要な働きをしているCOL2A1遺伝子のゲノム異常を認めた。

Research

Unique mutation portraits and frequent COL2A1 gene alteration in chondrosarcoma

Yasushi Totoki,¹ Akihiko Yoshida,² Fumie Hosoda,¹ Hiromi Nakamura,¹ Natsuko Hama,¹ Koichi Ogura,³ Aki Yoshida,⁴ Tomohiro Fujiwara,³ Yasuhito Arai,¹ Junya Toguchida,⁵ Hitoshi Tsuda,² Satoru Miyano,⁶ Akira Kawai,³ and Tatsuhiro Shibata¹

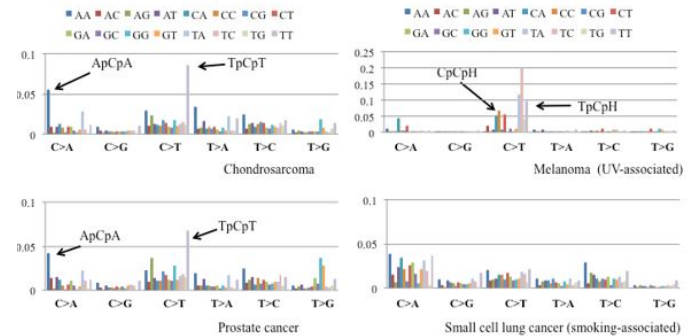
¹Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan; ²Division of Pathology and Clinical Laboratories, ³Division of Musculoskeletal Oncology, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan; ⁴Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, 700-8558, Japan; ⁵Department of Tissue Regeneration, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, 606-8507, Japan; ⁶Laboratory of DNA Informatics Analysis, Human Genome Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Minato-ku, Tokyo, 108-8639, Japan

Totoki Y, et al. Genome Res. 24; 1411-20. 2014.

- 10症例の軟骨肉腫検体の全ゲノム解析を行い、体細胞ゲノム異常の包括的な同定を行った。国内数施設による研究

軟骨肉腫全ゲノム解析による新たなゲノム変異相似性の発見

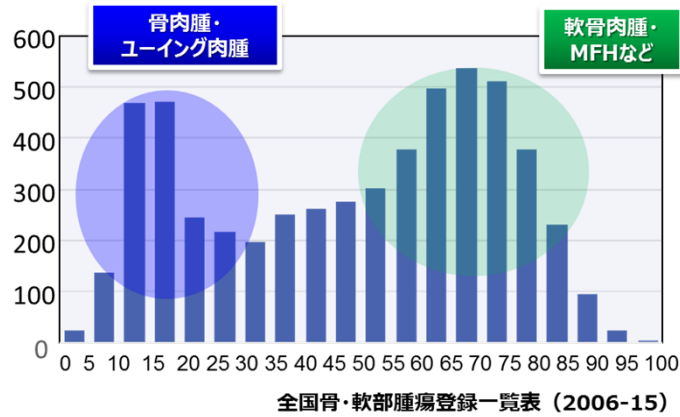
軟骨肉腫と他の固形がんにおいて、塩基置換の前後1塩基の配列 (4X_iC_jX₄=96) の頻度を比較した。



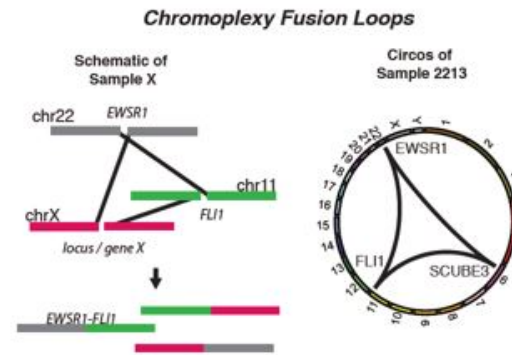
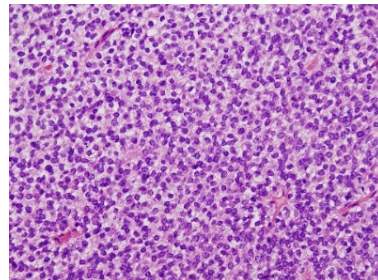
- 軟骨肉腫における体細胞変異のパターンは、悪性黒色腫や肺がんとは異なり、前立腺がんとは強い相似性を示した。

ユーイング肉腫の全ゲノム解析

悪性骨腫瘍の発症年齢



ユーイング肉腫



Chromoplexyの1例

- 40%以上のユーイング肉腫症例において、連環染色体断裂融合 (Chromoplexy)によって EWS-FLI1 等の融合遺伝子が形成されている。

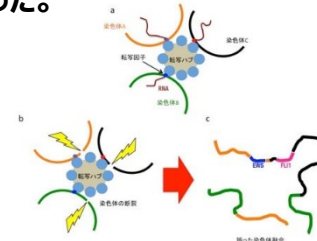
Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors

Nathaniel D Anderson^{1,2}, Richard de Borja^{#1}, Matthew D Young^{#3}, Fabio Fuligni^{#1}, Andrej Rosic¹, Nicola D Roberts³, Simon Hajjar^{1,**}, Mehdi Layeghifard¹, Ana Novokmet^{1,**}, Paul E Kowalski¹, Matthew Anaka¹, Scott Davidson⁴, Mehdi Zarrei⁵, Badr Id Said¹, L. Christine Schreiner¹, Remi Marchand¹, Joseph Sitter¹, Nalan Gogkoz⁶, Ledia Brunga¹, Garrett T Graham⁷, Anthony Fullam³, Nischalan Pillay^{8,9}, Jeffrey A Toretsky⁷, Akihiko Yoshida¹⁰, Tatsuhiro Shibata^{11,12}, Markus Metzler¹³, Gino R Somers^{2,14}, Stephen W Scherer^{1,5,15,16}, Adrienne M Flanagan^{9,10}, Peter J Campbell^{3,17}, Joshua D Schiffman¹⁸, Mary Shago^{2,4}, Ludmil B Alexandrov¹⁹, Jay S Wunder^{20,21}, Irene L Andrusis^{6,15}, David Malkin^{1,2,23,*}, Sam Behjati^{3,24,*}, and Adam Shlien^{1,2,4,*}

Anderson ND, *et al.* Science. Aug; 361 (6405). 2018.

- 50症例のユーイング肉腫検体の全ゲノム解析を行い、染色体構造異常ならびに体細胞変異を同定した。 **国際共同研究**

- 連環染色体断裂融合によって発症したユーイング肉腫は、その他のものに比べて有意に予後不良であった。
- 原発巣と再発腫瘍の全ゲノム解析の結果、ユーイング肉腫における再発腫瘍は、非常に早期から存在し、原発巣から枝分かれして進化を遂げていることが明らかとなった。



Chromoplexy発症機序のモデル

希少がんの全ゲノム解析

- 臨床上の課題
(患者数、予後不良、標準治療の有無)
- 生物学的・疫学的特徴
(発がん機序、人種差、予防)
- 研究の実績
- 検体収集の可能性
(既存試料の有無、発生数)
- 共同研究体制の有無

軟骨肉腫	ユーイング肉腫
国内数施設	国際共同研究
10症例	50症例
腫瘍・正常ペア	腫瘍・正常ペア
他の腫瘍	原発巣と再発腫瘍
Totoki Y, <i>et al.</i> Genome Res. 24; 1411-20. 2014.	Anderson ND, <i>et al.</i> Science. Aug; 361 (6405). 2018.

希少がん全ゲノム解析の候補（案）

がん種(大分類)	がん種名	全国の年間 予想発生数	国内における ゲノム共同研 究体制の有無	疫学的特長	標準治療 (薬物療法)	解析可能な 凡その数
軟部肉腫	全体	4000	有①			1000
	粘液線維肉腫	200	有①			100
	類上皮肉腫	30	有①		なし	20
	血管肉腫	60	有①			30
	類上皮血管内皮腫	100	有①		なし	20
	Solitary fibrous tumor	300	有①		なし	40
	線維形成性小細胞腫瘍/DSRCT	50	有①		なし	20
	胞巣状軟部肉腫	30	有①		なし	20
	明細胞肉腫	30	有①		なし	20
	CIC-rearranged sarcoma	不明	有①		なし	10
	BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcoma	不明	有①		なし	10
	SMARCA4-deficient thoracic sarcoma	不明	有①		なし	10
	血管周囲類上皮細胞腫瘍 PEComa	不明	有①		なし	30
	デスマイト	200	有①			100
	内膜肉腫	不明	無		なし	5
	子宮内膜間質肉腫(ESS)	100	無			10
GIST	2000	有②			200	
骨の肉腫	全体	700	有①			200
	骨肉腫	250	有①			100
	軟骨肉腫(含歪型)	120	有①		なし	40
	脊索腫	40	有①		なし	30
成人グリオーマ	膠芽腫	2000	有③			
	Grade III 悪性神経膠腫	2000	有③			
	Grade II 神経膠腫	1000	有③			
希少な頭頸部悪性腫瘍	唾液腺導管癌	500	有④			
	上咽頭癌	500	無	日本人に多い		
	頭頸部粘膜悪性黒色腫	30	無			
	唾液腺癌(含腺様嚢胞癌)	1000	無			
希少な胸部悪性腫瘍	胸腺がん	500	無			
	浸潤性胸腺腫	不明	無			
	胸腺中皮腫	1200	無			
希少な腹部悪性腫瘍	腹膜中皮腫	100	無		なし	
	神経内分泌癌	500	有⑤			
	十二指腸乳頭部癌	2500	有⑤			
	直腸原発神経内分泌腫瘍	4000	無	日本人に多い		
	小腸腺癌	300	無			
	NUT midline carcinoma	不明	無		なし	
	職業性胆管癌	5	なし			
希少な泌尿器・後腹膜腫瘍	精巣腫瘍	100	無			
	副腎癌	300	無			
	尿管癌	300	無			
	集合管(ペリニ管)癌	50	無			
希少な皮膚悪性腫瘍	肉腫様腎癌	50	無			
	末端黒子型黒色腫	1800	無	日本人に多い		
	乳房外Paget病	1000	無	日本人に多い		
希少な血液腫瘍	皮膚付属器腺がん	不明	無	日本人に多い		
	メルケル細胞がん	100	無	近年増加		
	骨髄異形成症候群	5000	有⑥			
	急性リンパ芽球性白血病	2000	無			
小児がん	成人T細胞白血病	1000	有⑥			
	節外性NK/T細胞リンパ腫	600	有⑥			
	全体	2500	有⑦			
	小児造血器腫瘍	1000	有⑦			
	小児固形腫瘍(脳腫瘍以外)	1000	有⑦			
小児脳腫瘍	500	有⑦				
網膜芽細胞腫	70	無				

希少がん全ゲノム解析の規模感

軟部肉腫全体 ~1,000

骨の肉腫全体 ~200

個々の肉腫 10~100

....

網膜芽細胞腫 ~60

- ① 骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム
- ② GIST研究会
- ③ JCOG脳腫瘍グループ(NCCRI)
- ④ 唾液腺導管癌多施設共同研究会
- ⑤ AMED関連共同研究
- ⑥ 国がん・がん研・京大など
- ⑦ JCCG

多施設共同研究体制の整備

骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム

医療機関 JSGC (Japan Sarcoma Genome Consortium)

研究機関

凍結検体 >5000検体

1. 北海道がんセンター
2. 東北大学病院
3. 自治医科大学 医療センター
4. 帝京大学 医学部附属病院
5. 都立駒込病院
6. 東京大学 医学部附属病院
7. 順天大学 医学部附属病院
8. 慶応大学 医学部附属病院
9. 国立がんセンター 中央病院
10. がん研究会 有明病院
11. 東京医科歯科大学 中野総合病院
12. 千葉癌がんセンター
13. 神奈川県立がんセンター
14. 名古屋大学 医学部附属病院
15. 京大 医学部附属病院
16. 京都大学 医学部附属病院
17. 大阪府立成人病センター
18. 神戸大学 医学部附属病院
19. 岡山大学病院
20. 九州大学病院
21. 大阪大学
22. 防衛医科大学

1. 東京大学 医科学研究所
2. 東京大学大学院
3. 理化学研究所
4. 東京大学大学院 医学系研究科
5. がん研究会 がん研究所
6. 都立駒込病院
7. 九州大学
8. 自治医科大学

国立がん研究センター
希少がんセンター