2023 年度

創発的研究支援事業　年次報告書

研究担当者	末原　義之
研究機関名	国立がん研究センター研究所
所属部署名	細胞情報細胞学分野
役職名	特任研究員
研究課題名	希少がん骨軟部腫瘍の融合遺伝子と相互排他性に注目した研究開発
研究実施期間	2023 年 10 月 15 日～2024 年 3 月 31 日　中断制度後再開

研究成果の概要

悪性腫瘍かつ希少がんである骨軟部腫瘍に対して、我々の持つ研究基盤と創発的発想にて新規治療法開発を進め、難治性骨軟部腫瘍と全癌的な生命予後改善に挑んだ。特に、骨軟部腫瘍の特徴である組織型特異的融合遺伝子群（35%を占める）と非組織型特異的融合遺伝子腫瘍群（65%を占める）に基づいた相互排他的プロファイリングを基盤に、1) 内因性小胞体ストレスと MYC 遺伝子からなる腫瘍悪性化経路に注目したエピジェネティクスな治療開発、2) 既知融合遺伝子の driver-oncogene としての相互排他性に注目した非組織型特異的融合遺伝子腫瘍群に対するゲノム解析よる直接的な分子標的治療開発を進めた。また、本ゲノム解析の結果に基づき、変異ゲノム配列の静的探索では解明できない局所変化の動的探索による生態系構成要素の包括的分子生物学的理解を得るために、3) 空間的トランスクリプトームによる解析を進めた。研究成果として、2)のゲノム解析では、潜在的治療標的としてのチロシンキナーゼ(TK)融合遺伝子の同定を目的として開発を行った。創発的発想に則り、独自の RNA ベースの解析と既知融合遺伝子の driver-oncogene としての相互排他性に注目した非組織型特異的融合遺伝子腫瘍群に限定した解析を進めた。骨軟部腫瘍（肉腫）82 症例の腫瘍検体を解析し、11 症例(19%)に潜在的融合遺伝子を同定し、9 症例が in-frame の TK 融合遺伝子を保有、通常より高率に同定することに成功した。そのうち軟部腫瘍に *LMNA-NTRK1* と *CLTC-ALK* の融合遺伝子が 2 症例に同定され、実臨床にてプロファイルリング一致した阻害剤投与され、両症例とも完全奏効及び長期無病生存となっている。同定された in-frame の TK 融合遺伝子の癌化能を確認し、特に骨に発生した *STRN3-NTRK3* 融合遺伝子は通説に反し強い癌化能力持つことと一致した阻害剤効果も確認した。その成果は *Clin Orthop Relat Res.* において発表した。1), 3)ついても計画に則り研究を進めている。