



(第 47 回)

鹿児島におけるグリオーマの分子診断と多施設共同研究

比嘉那優大¹⁾ 赤羽俊章²⁾ 牧野隆太郎¹⁾ 米澤大¹⁾
霧島茉莉²⁾ 谷本昭英²⁾ 花谷亮典¹⁾

¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学

²⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 病理学分野

【はじめに】

近年、遺伝子変異に基づく腫瘍分類の再編や、分子異常に応じた薬物療法・集学的治療を選択する個別化医療が急速に進展している。グリオーマ診断においても、WHO 2016年分類以降、形態学的診断に分子診断を加味した「統合診断」が必須となり、診断体系は大きく転換した¹⁾。さらに、2021年6月改訂のWHO 2021年分類では、TERT promoter変異、EGFR増幅、CDKN2A/Bホモ接合性欠失、7番染色体gainと10番染色体loss(chr+7/-10)などが診断に重要な分子所見として位置付けられ、分子情報の重要性は一層高まっている²⁾。

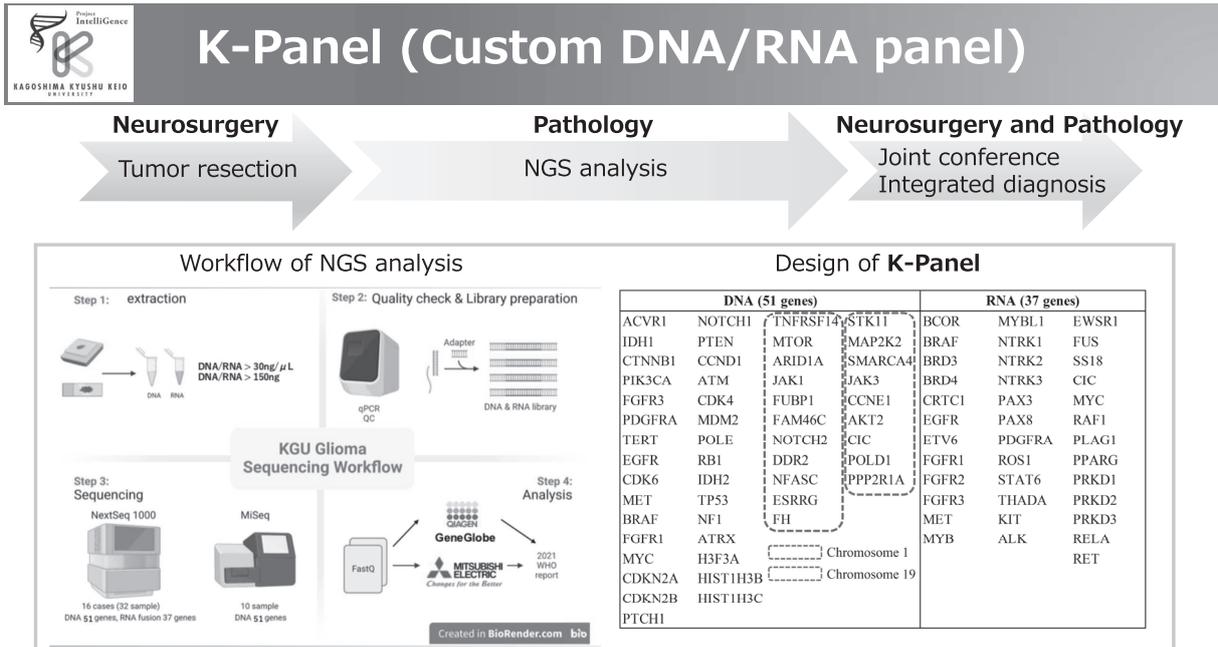
一方、2019年6月にはFoundationOne CDxがんゲノムプロファイルとOncoGuide NCCオンコパネルシステムの2種の遺伝子パネル検査が保険収載された。汎用パネルは解析遺伝子数が多い反面、グリオーマ特有の遺伝子異常を効率よく検出する設計ではなく、検査回数が原則1回に限られることや実施タイミングなど、臨床運用上の課題も残る。これらを踏まえ、我々は2018年に病理学分野と共同で、グリオーマの診断および個別化医療に必要なドライバー遺伝子を含むDNA 48遺伝子パネルを開発し、臨床応用してきた³⁾。

以後、改良を重ね、現在は88遺伝子のカスタムDNA/RNAパネル(K-panel)を運用している⁴⁾。本稿では、鹿児島におけるグリオーマ分子診断の現状と今後の展望を概説する。

【脳腫瘍カスタムパネル K-panelについて】

2018年より運用を開始したK-panelは、継続的な改良を経て、現在では図1に示すDNA 51遺伝子およびRNA 37遺伝子から構成されるカスタムDNA/RNAパネルとして運用されている。本パネルでは、51遺伝子について変異およびコピー数変化を、37遺伝子について融合遺伝子を検出でき、診断と治療方針決定に必要な分子情報を包括的に解析可能である。

解析ワークフローとしては、脳神経外科で摘出した腫瘍組織を病理医が組織学的診断を行い、診断に用いたFFPE検体からDNAおよびRNAを抽出する。次世代シーケンサー(NextSeq 1000)で解析し、病理組織学的所見とゲノム情報を統合して最終診断に反映する(図1)。通常の外部委託検査やゲノムプロファイル検査では、病理医による組織診断とゲノム解析結果の間に解釈の乖離が生じることが少なくない。本パネルの最大の特徴は、病理組織学的診断とゲノム解析の双方を



Higa N, Akahane T, Tanimoto A, Hanaya R, et al. *Pathol Res Pract* 2024.

図1: K-panelの遺伝子リストと解析ワークフロー

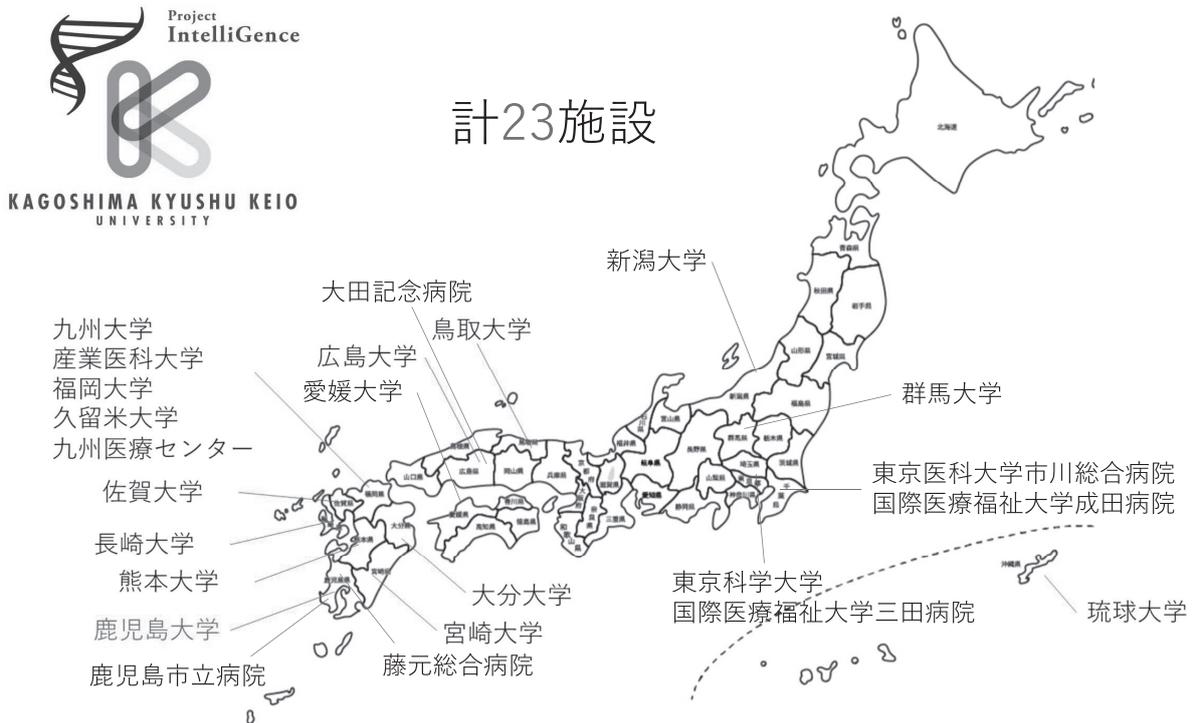


図2: K-panelを用いた多施設共同研究(Project IntelliGence)の参加施設

病理学分野で一体的に実施することで、診断精度を担保している点にある。

【K-panelを用いた多施設共同研究の展開】
2023年より、鹿児島大学を代表施設として、計23施設が参加するK-panelを用いた多施設共同研究(Project IntelliGence)

を開始した(図2)。これまでにK-panelによるゲノム解析は1,000例を超え、グリオーマ検体を放射線画像、病理組織画像、分子情報、臨床情報と併せて体系的に蓄積している。これほどの規模で多面的データを集積する脳腫瘍バンクは、国内外でも限られている。現在、三菱電機ソフトウェアと共同で、放射線画像、病理組織画像、分子情報、ならびに臨床情報を統合した公開データベースの開発を進めている。本データベースの活用により、グリオーマの診断支援にとどまらず、治療抵抗性メカニズムの解明や新規治療法の開発につながる新たな知見の創出が期待される。さらに、世界中の研究者が利用可能な貴重な研究基盤として、国際的な研究の発展への貢献も見込まれる。分子情報の急増と遺伝子解析技術の進歩がもたらすパラダイムシフトの中で、最新知見を継続的にアップデートしつつ、Bedside to Bench、Bench to Bedsideの双方向の研究を推進することが重要である。

【参考文献】

- 1) Louis DN, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 : 803 – 820.
- 2) Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Neuro Oncol.* 2021 ; 23 : 1231 – 1251.
- 3) Higa N, et al. A tailored next-generation sequencing panel identified distinct subtypes of wildtype IDH and TERT promoter glioblastomas. *Cancer Sci.* 2020 ; 111 : 3902 – 3911.
- 4) Higa N, et al. All-in-one bimodal DNA and RNA next-generation sequencing panel for integrative diagnosis of glioma. *Pathol Res Pract.* 2024 ; 263 : 155598.