

## SMARCA4-deficient thoracic sarcoma の多施設後ろ向き集積研究

### 1. 研究の対象

2012～2018年に当院で肺癌と診断された方。

### 2. 研究目的・方法

SMARCA4-DTSは2015年にLe Loarerらにより初めて報告された疾患群(Nat Genet 2015;47:1200-05)です。同研究において著者らは未分類肉腫を対象としてRNA塩基配列決定により未分類の肉腫のコホートを調査し、19症例にSMARCA4(BAFクロマチンリモデリング複合体のATPアーゼサブユニットをコードする)の不活性化が見られることを明らかにしました。臨床的には、これらの症例は全て非常に類似しており、30～35歳の成人における圧迫性の縦隔・肺腫瘍として表れ、生存期間の中央値は7カ月であるとされています。本邦からは2017年に吉田らにより12例のSMARCA4-DTSが報告され(Modern Pathology 2017;30:797-809)、前述の特徴に加え、肺気腫を合併する傾向にあることが報告されました。SMARCA4-DTSは予後不良の疾患であり、比較的若年者に発症することからも有効な治療法の開発が緊急の課題となっています。最近、SMARCA4変異肺癌細胞株がOXPHOS(oxidative phosphorylation)活性を有していることが報告され、その阻害剤であるIACS-010759に対して感受性を示すことが報告され(Nat Med. 2018 Jun. 8)、今後SMARCA4-DTSに対しても同薬剤が有効な治療法となる可能性が示唆されています。SMARCA4-DTSは稀な疾患とされているが、その臨床像は特徴的であり、今後は臨床疫学とゲノム解析の双方からのアプローチにより、臨床像を明らかにすることが、適切な治療選択において不可欠であると考えられます。今回、我々は多施設後ろ向きの症例集積研究を計画し、それらのパラフィン包埋ブロックを用いてゲノム情報の解析も行うことを目的としています。

過去の報告をもとに以下の臨床的・画像的・病理的特徴を有する症例を集積します。

- ・喫煙歴を有する
- ・肺気腫を合併する(paraseptal typeであることが多い)
- ・比較的若年 診断時年齢中央値41歳(28-72歳)
- ・縦隔側よりの腫瘍
- ・病理標本にて未分化成分を多く有する癌(各施設の病理医の診断において)

一次スクリーニング;

上記の条件を有する患者の生検時のHE染色プレパラートと病理診断書を研究事務局(大阪国際がんセンター呼吸器内科)へ送付します。その後、大阪国際がんセンター

病理・細胞診断科にて2人の病理医（中村・中塚）にて評価を行い、SMARCA4-DTSの可能性が高い場合に次のスクリーニングへ進みます。一次スクリーニングの結果は紙面にて各施設へ報告します。

二次スクリーニング；

一次スクリーニングで SMARCA4-DTS が疑わしい症例に対しては未染プレパラートを追加で 10 枚、大阪国際がんセンター呼吸器内科へ送付し、SMARCA4 を含む各種抗体（SOX2, SALL4, claudin4, CD34, TP53）で染色の上、免疫染色の観点から臨床情報と合わせて SMARCA4-DTS の診断を確定します。診断結果については紙面にて各施設へ報告します。

二次スクリーニングにて SMARCA4-DTS の診断が確定した症例については、近畿大学ゲノム生物学講座との共同研究である『胸部腫瘍に対する分子標的治療薬の有効性に関わるバイオマーカー探索研究』（大阪国際がんセンター承認番号 18034）を通じて、同教室にて SMARCA4 を含む cancer panel にてゲノム解析を行うことを計画します。ゲノム解析のため、更に未染スライドを 10～15 枚送付します。ゲノム解析の結果については近畿大学ゲノム生物学講座の結果を各施設へ報告します。

予定症例数を 10 例とし、集積された SMARCA4-DTS 症例の抗がん剤への感受性、PD-L1 発現、TMB などの免疫治療関連バイオマーカーの評価を行い、その臨床像を明らかにすることを目標とします。

### 3. 研究に用いる試料・情報の種類

診療録から初診年月日、診断名、年齢、喫煙歴、家族歴、既往歴、肺癌に対する治療経過、治療経過中の画像データ、肺癌の遺伝子データを収集します。

過去に採取された肺癌組織検体でパラフィン包埋ブロックから未染プレパラートを 10 枚作製し、追加の免疫染色を行います。更に組織が十分にある場合には、癌関連遺伝子検査も行います。

### 4. 外部への試料・情報の提供

癌関連遺伝子解析については未染プレパラートを免疫染色に加えて 15 枚作製し、近畿大学

ゲノム生物学講座へ送付します。送付の際には個人情報が見えない状態で送付しますので、

個人が特定される可能性はありません。

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行いま

す。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

## 5. 研究組織

研究責任者

大阪国際がんセンター 呼吸器内科 主任部長 熊谷融

研究事務局

大阪国際がんセンター 呼吸器内科 診療主任 國政啓

〒541-8567 大阪府中央区大手前3丁目1-69

TEL: 06-6945-1181

### 【共同研究者】

西尾和人、坂井 和子 近畿大学医学部ゲノム生物学教室

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221

### 【既存試料・情報の提供のみを行う者】

秦明登 地方独立行政法人 神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院

腫瘍内科 〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目1-1

TEL 078-302-4321

内田純二 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター

呼吸器内科 〒558-8558 大阪市住吉区万代東3丁目1番56号

TEL 06-6692-1201

森雅秀 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院 呼吸器腫瘍内科

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号

TEL: 06-6853-2001

## 6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、

研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

〒541-8567 大阪府中央区大手前3丁目1-69

TEL：06-6945-1181

研究責任者

大阪国際がんセンター 呼吸器内科 主任部長 熊谷融

研究事務局

大阪国際がんセンター 呼吸器内科 診療主任 國政啓

以上