

脈管腫瘍・脈管奇形に対するシロリムス薬事承認を見据えた mTOR経路発現の検討

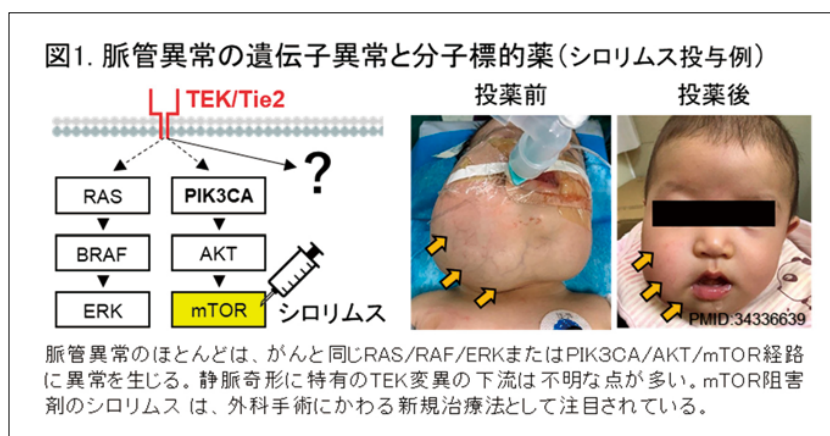


大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座・招聘教員 堀 由美子

研究の背景

血管・リンパ管が健常部より多く含まれる病変は「脈管異常」と総称され、脈管の奇形（生まれつきの形態異常）や腫瘍（細胞が増殖する病態）を含む疾患概念です。脈管奇形は良性病変ですが、病変が大きく広範囲に及ぶ場合には、機能面および整容面において患者さんの生活の質を著しく低下させます。現在の治療法は外科的切除や硬化療法が主流であるため、外科治療が困難な部位にできた病変や巨大病変は難治性となり、生涯にわたり苦しみます。

近年、脈管異常には「がんと共通する遺伝子の異常」が存在することが明らかとなり、新規治療法としてがん治療に使用される分子標的薬が注目され、国内外で臨床試験が進行しています。本邦では、リンパ管奇形に対してmTOR阻害剤であるシロリムスが、世界に先駆けて保険収載されました（2021年9月承認）（図1）。リンパ管奇形の多くはPIK3CA遺伝子変異により、PIK3CA/AKT/mTOR経路が異常活性化していると考えられており、シロリムスはその異常活性化経路を抑える働きをする治療薬です。



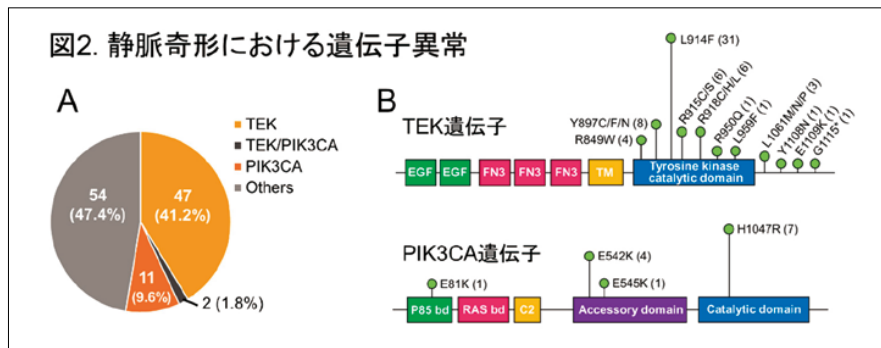
私たちは、シロリムス薬事承認に向けた臨床治験の中央病理診断を務め、これまでにリンパ管奇形および類縁疾患におけるmTOR経路の発現を明らかとしてきました [Hori et al. Pathol Int. 2020, Hori et al. Diagn Pathol. 2020, Hori et al. Diagn Pathol. 2022]。

現在は、脈管異常の中で最も発生頻度の高い静脈奇形などに対しても、シロリムス薬事承認を目指した医師主導治験が行われています。静脈奇形では主にTEK遺伝子変異（約50%）あるいはPIK3CA遺伝子変異（約20%）が検出されますが、リンパ管奇形と比べると原因遺伝子が多岐にわたります。現在のところ、静脈奇形でのmTOR経路発現を病理学的に検討した報告はありません。

本研究は、ヒト病理検体と次世代シーケンス解析技術を用いて、静脈奇形における遺伝子異常と、mTOR経路発現を含む臨床病理学的所見との関連を明らかとすることを目的としました。

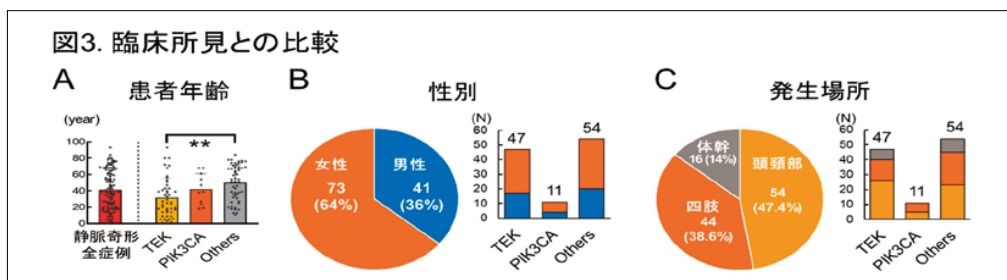
研究成果

静脈奇形114症例のホルマリン固定パラフィン包埋病理検体よりDNAを抽出し、TEK遺伝子およびPIK3CA遺伝子の全エクソンを対象としたカスタムパネルを用いて次世代シーケンス解析を行いました。結果、静脈奇形症例の43%でTEK遺伝子変異、11.4%でPIK3CA遺伝子変異が検出されました（図2A）。また、TEK遺伝子変異症例うち、27.7%で複数個所のTEK遺伝子変異が同定されました。TEK遺伝子では、L914F変異が最も多く検出されました（図2B上段）。図2Bの（ ）の数字は症例数を示しています。またPIK3CA遺伝子では、Hot-spotであるE542K、E545K、H1047Rの変異を認めています（図2B下段）。



次に、遺伝子異常と臨床所見との比較を行った結果、TEK遺伝子変異症例は、TEK遺伝子変異もPIK3CA遺伝子変異も検出されない症例（Others症例）と比較して、有意に患者年齢が低いことを見出しました（図3A）。患者男女比や発症部位には遺伝子異常による差は認めませんでした（図3B、C）。以上の内容を第18回日本血管腫血管奇形学会学術総会（2022年9月千葉県開催）で発表しました。

現在は、静脈奇形114症例における遺伝子異常と、病理組織における形態的所見およびPIK3CA/AKT/mTOR経路発現との関連性の検討を進めています。



考察と今後の展望

静脈奇形の世界最大規模の症例集積とその遺伝子解析を行うことで、若年者においてTEK遺伝子変異が高頻度に検出されることを見出しました。TEK遺伝子変異により奇形的な脈管の増加が促進された結果として早期発見につながるのか、またTEK遺伝子変異症例は異なる疾患群であるのかなどについては、今後の詳細な病理組織所見との比較検討によって、より深く考察できるものと考えます。また、PIK3CA/AKT/mTOR経路発現の解析結果は、mTOR阻害薬であるシロリムスがTEK遺伝子変異を有する静脈奇形に対して薬事承認されるためのエビデンス（根拠）となることが期待されます。

謝辞

本研究を行うにあたり、ご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団、およびご寄付いただきました多くの皆様に心よりお礼申し上げます。今後、難病の克服に向けてより一層研究に励んで参ります。