

**【目的】** 骨軟部肉腫の治療成績は依然極めて不良であり、「希少がん」であるが故に限られたデータ量や、それに伴う消極的取組みが影響し新規治療の開発が滞っている現状がある。軟部肉腫の研究は組織型特異的融合遺伝子(ユーイング肉腫\_ *EWS/FLI1*、滑膜肉腫\_ *SS18/SYT*、横紋筋肉腫\_ *PAX3/FOXO1* など)が発見され、各組織診断に有用なマーカーとなっている。また肺がんなどのメジャーキャンサーでは、近年次世代シーケンサー(NGS)の開発によりEGFR変異などの発生・悪性度因子を治療標的とした(Tyrosine Kinase)TK阻害剤治療が盛んであり、その治療成績はめざましく改善している。またその開発に伴い、プレジジョンメディスン(がんクリニカルシーケンス(がんCS))が近年急速に欧米では進み、メジャーキャンサーでは多くの診断と治療の恩恵が高率的に進んでいるが、骨軟部腫瘍においては未だその約60%には組織特異的遺伝子変化は不明であり(非組織型特異的融合遺伝子肉腫: complex karyotype sarcomas)、現在までにそのがんCSの恩恵は少ない。以上の背景より発生・発癌因子の解明とその理論に基づいた治療法開発が骨軟部腫瘍において急速に求められている。

**【方法】** 近年がんCSの主流DNA-seqパネルがTK融合遺伝子同定に対して極めて低い精度である問題点が指摘されていることより、本研究では独自のトランスクリプトーム解析の手法に基づき、骨軟部肉腫の直接の治療標的と成り得るTK融合遺伝子などの解明を骨軟部腫瘍にておいて進めた。

**【結果】** 骨軟部腫瘍手術検体82例に対してRNA-seqパネル及びNanoStringを用いてハイブリッドトランスクリプトーム解析を行った。軟部腫瘍74例、骨腫瘍8例に対して解析を行った。特に今回注目している融合遺伝子に関しては、82例中27例に融合遺伝子を認め、*NTRK*、*ALK*、*FGFR*、*EGFR*、*PDGFRA*、*PDGFB*、*MET*、*KDR*、*CDK4*など治療標的になりうるキナーゼ融合遺伝子も多く認められた。そのTK融合遺伝子は骨軟部腫瘍の特徴である組織型特異的融合遺伝子を持たない非組織型特異的融合遺伝子群にほとんどが同定され、組織型特異的融合遺伝子を基軸とした相互排他性が存在することを示唆した。現在、検証コホートを用いてその相互排他性は解析中であり、同定されたキナーゼ融合遺伝子は機能解析を進めている。その検証実験と機能解析は骨軟部肉腫の悪性度解明や新規治療法開発に繋がると考えている。

骨軟部腫瘍82検体の高頻度遺伝子変化を示した OncoPrint

