

腫瘍最前線レポート - 第 51 回

～筆者から一言～

今回は犬の組織球肉腫の遺伝子診断に関してです。最近、組織球肉腫の遺伝子検査を行うことにより、迅速また正確にこのがんが診断できるようになりました。アメリカでは、細胞塗抹スライドや細胞吸引、およびホルマリン固定パラフィン包埋標本のいずれかのサンプルを **Sentinel Biomedical** 社に郵送することにより検査可能です。検査にかかる日数は短く、サンプルがラボに届いてから数日で結果がでます。この検査の **sensitivity**（患者が病気にかかっている場合に検査結果が陽性となる確率）と **specificity**（患者が病気にかかっていない場合に検査結果が陰性になる確率）はかなり高く、それぞれおよそ **78%**と **95%**です。組織球肉腫は円形細胞腫瘍の一種で、転移率が高く悪性度の腫瘍ですが、他の腫瘍細胞との区別がつかず、診断が難しいこともあります。細胞診や組織学的検査での診断が難しいときは免疫組織学的検査が行われますが、免疫染色は時間がかかるため、結果がでるまでしばらく待たなければならないという欠点があります。組織球肉腫は進行の早いがんなので、迅速な確定診断が大切となります。また免疫染色は偽陰性となることもあるため、組織球肉腫が疑われても最終診断が下らないこともあります。したがって、免疫組織学的検査以外に組織球肉腫と診断できる検査が存在することは、非常に有用です。さらに、組織学的検査を行うことなく診断できるということも非常に魅力的です。非侵襲的に診断が可能なので、全身転移などにより手術適応外の症例で細胞診で診断がつかない場合などに、この検査は非常に有効だと思います。

犬の組織球系悪性腫瘍における全ゲノムのコピー数解析とターゲット転写解析は診断特徴と紡錘体複合体の構造異常を強調する

Chromosome Res. 2019 Apr 23. doi: 10.1007/s10577-019-09606-0. [Epub ahead of print]

Genome-wide DNA copy number analysis and targeted transcriptional analysis of canine histiocytic malignancies identifies diagnostic signatures and highlights disruption of spindle assembly complex.

Kennedy K, Thomas R, Durrant J, Jiang T, Motsinger-Reif A, Breen M.

犬の組織球系悪性腫瘍（HM）は一般的な犬の総数とくらべると発生率は低い、バーニーズマウンテンドッグやフラットコートドレトリバーなどの特定の犬種での発生率が高い。確定診断は、免疫組織学的染色を用いて組織学的に類似しているが予後や治療アプローチが異なる悪性腫瘍（リンパ腫や血管肉腫など）を除外することにより行う。HMは通常治療が難しく、全生存期間は6ヶ月未満である。HMの発症と進行メカニズムに対する理解の欠如が、新しい治療の開発を阻んでいる。ヒトにおける類似腫瘍（樹状細胞由来の肉腫）の研究が獣医学に応用できる場合もあるが、ヒトでの類似疾患がまれであるため、HMにおいては応用が難しい。この研究の目的は、いくつかの犬種において自然発症HMの全ゲノムのコピー数解析と遺伝子発現解析を用いて、HMの発症メカニズムに関する理解を深めることにある。DNAコピー数の広範囲におよぶ構造異常が認められ、染色体16と31の一部欠損がそれぞれ93%と72%の腫瘍で認められた。数々の腫瘍タイプからなるサンプルを用い、これらの領域のドロップレットデジタルPCR（ddPCR）解析を行った結果、リンパ腫や血管肉腫を含む他の円形細胞腫瘍とHMを効果的に区別することができた。これは、獣医学領域においてHMの新しい、迅速な診断につながる。転写解析により紡錘体複合体の構造異常が認められ、これは遺伝子の不安定さを意味する。紡錘体複合体の構造異常は、ヒトの医療において治療に対する反応の悪さと関係している。今回の結果から得られたHMの重要な特徴は、マトリックスメタロプロテナーゼ9（MMP9）の発現増加であり、これは免疫組織染色にもとづいたMMP9のタンパク質発現レベルを調べることにより、確認された。ヒトにおいてはMMP9発現は早期転移と腫瘍の悪性度に関連していると考えられており、今回の研究結果はHMの悪性度の高さの原因となるメカニズムを説明するかもしれない。

Canine histiocytic malignancies (HM) are rare across the general dog population, but overrepresented in certain breeds, such as Bernese mountain dog and flat-coated retriever. Accurate diagnosis relies on immunohistochemical staining to rule out histologically similar cancers with different prognoses and treatment strategies (e.g., lymphoma and hemangiosarcoma). HM are generally treatment refractory with overall survival of less than 6 months. A lack of understanding regarding the mechanisms of disease development and progression hinders development of novel therapeutics. While the study of human tumors can benefit veterinary medicine, the rarity of the suggested orthologous disease (dendritic cell sarcoma) precludes this. This study aims to improve the understanding of underlying disease mechanisms using genome-wide DNA copy number and gene expression analysis of spontaneous HM across several dog breeds. Extensive DNA copy number disruption was evident, with losses of segments of chromosomes 16 and 31 detected in 93% and 72% of tumors, respectively. Droplet digital PCR (ddPCR) evaluation of these regions in numerous cancer specimens effectively discriminated HM from other common round cell tumors, including lymphoma and hemangiosarcoma, resulting in a novel, rapid diagnostic aid for veterinary

medicine. Transcriptional analysis demonstrated disruption of the spindle assembly complex, which is linked to genomic instability and reduced therapeutic impact in humans. A key signature detected was up-regulation of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9), supported by an immunohistochemistry-based assessment of MMP9 protein levels. Since MMP9 has been linked with rapid metastasis and tumor aggression in humans, the data in this study offer a possible mechanism of aggression in HM.