

ナノポアシーケンサーを用いた希少がんに対する  
統合病理診断

千葉県がんセンター

牧瀬 尚大

### 【研究背景と目的】

希少がんの病理診断は難しい。例えば肉腫専門の病理医と一般病理医との間で、治療方針に影響するような重大な乖離は約8%に達すると報告されている。診断の不一致の原因として遺伝子検索へのアクセスの悪さが挙げられる。診断の不一致の原因として遺伝子検索へのアクセスの悪さが挙げられる。

申請者はこれを解決するために、“だれでも、どこでも、どんな生物種でも”を目標に開発された、小型、安価、簡便、迅速なナノポアシーケンサーに着目した。ナノポアシーケンサーを用いた網羅的遺伝子検索により“希少がんに対する統合病理診断”を確立し、日常病理診断への導入を目指す。

### 【方法】

①Adaptive sampling の標的領域の最適化：肉腫分類に重要な約 300 遺伝子と 10,000 箇所 CpG 領域を含むように標的領域を設定した。

②ライブラリ調整の最適化：新鮮凍結検体から抽出した DNA を 30G 針で 10 回剪断した後、Ligation sequencing kit を用いてライブラリを作成した。

③データ解析の最適化：SVIM, cliars-TO, CNVkit, modkit などのツールを導入した。

保存されている新鮮凍結検体と前向き症例を用いてナノポアシーケンシングを行い、その診断的有用性を評価した。

### 【結果】

・診断に難渋した軟部腫瘍において、*OGT::FOXO3* 融合遺伝子を同定し確定診断に至ることができた（学会 3）。

・血管肉腫において *MYC* 遺伝子の 5'側が選択的に増幅していることを見出し、その診断的意義とエンハンサー領域との潜在的な関係について論文発表した（論文 2）。

・肉腫 31 例でナノポアシーケンシングを行い、27 例においてナノポアシーケンシングの結果が病理診断を補助した（学会 1,2）。

・ナノポアシーケンシングで同定した *CIC* 再構成肉腫において、HMGA2 免疫染色が診断に有用であることを論文発表した（論文 1）。

【論文発表】

1. Makise N, Kageyama H, Takeda N, et al. HMGA2 expression in CIC-rearranged sarcoma and other small round/epithelioid cell tumours. *Histopathology*. Published online March 10, 2026. doi:10.1111/his.70126
2. Makise N, Kojima R, Takeda N, et al. Selective MYC 5' amplification in postirradiation/lymphedema-associated angiosarcoma. *Virchows Arch*. Published online January 26, 2026. doi:10.1007/s00428-026-04417-1

【学会発表】

1. 病理診断とゲノム医療、牧瀬尚大、令和7年度小児がん研修会、2025年11月15日
2. Nano-RAPID: ナノポアシーケンサーを用いた肉腫に対する統合診断、牧瀬尚大、第40回日本整形外科学会基礎学術集会、2025年10月17日
3. OGT::FOXO3融合を有する硝子化類上皮腫瘍の一例、牧瀬尚大、影山肇、及川麻理子、他、第58回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2025年7月17日