

肺腫瘍における *AKT1* 遺伝子変異検出のためのスクリーニング法の開発

愛知県がんセンター病院  
遺伝子病理診断部  
医長 佐々木英一

### 背景と目的

*AKT1* 遺伝子変異は PI3K/Akt シグナル伝達を恒常的に活性化し、さまざまな組織型の腫瘍発生において重要な役割を果たしている。また、*AKT1* 遺伝子変異のホットスポットである p.E17K の変異を有する固形癌に対して AKT 阻害薬の有効性が近年報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、固形癌における *AKT1*E17K 変異の頻度は、乳癌では約 10%であるが、乳癌以外では 1%もしくはそれ未満で、非小細胞肺癌では TCGA のデータベースで 0.6%とまれである。頻度が低いものの治療標的となりうる遺伝子異常を検出する際には、非小細胞肺癌における *ALK* 遺伝子検査に代表されるように、免疫染色によるスクリーニングが非常に有用なツールとなる。そこで本研究では、肺腫瘍において *AKT1*E17K 変異を検出するにあたって、免疫染色によるスクリーニングが可能かどうか検討を行った。

### 対象と方法

われわれの以前の研究<sup>2)</sup>において *AKT1* E17K 変異の存在が確認されている肺の末梢性乳頭腫のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから作製された未染標本を用いて、*AKT1* E17K 変異特異的抗体 (clone RM336) の有用性を検証した。

### 結果

*AKT1* E17K 変異特異的抗体の最適な染色条件を見出すための検討を行った。腫瘍部の切片を使用した検討では、*AKT1*E17K 変異陽性の末梢性乳頭腫に陽性となる条件が見いだされた。しかしながら、非腫瘍部の肺組織をコントロールとして染色したところ、非腫瘍性の気管支上皮が末梢性乳頭腫と同等の染色性を

示した。非腫瘍性の気管支上皮が染色されず、かつ、*AKT1* 変異を有する末梢性乳頭腫のみが染色される条件を見出すことはできなかった。*AKT1* E17K 変異特異的抗体は、気管支上皮に染色されやすい傾向があるものと考えられた。

末梢性乳頭腫は高頻度で *AKT1* E17K 変異を有するものの、同時に気管支上皮への分化を示す腫瘍である。そのため、*AKT1* E17K 変異を有する末梢性乳頭腫が変異特異的抗体に陽性を示した理由としては、変異タンパクを特異的に認識したというよりも、腫瘍の気管支上皮分化を反映した結果なのではないかと推測した。

*AKT1* そのものの発現は臓器特異性が低く、肺においても高い発現がみられるとされている。さらに、正常肺組織における *AKT1* の免疫染色での染色性は The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org>)によると、気管支上皮に高い発現がみられる。そのため、*AKT1* E17K 変異特異的抗体の染色性は、*AKT1* 発現量と相関している可能性が考えられた。実際に、変異特異的抗体の染色性はそのタンパクの総発現量に影響されることは、肺癌における *EGFR* 変異特異的抗体の有用性を検討した報告<sup>3)</sup>でも確認されている。

## 結語

本研究では、肺腫瘍における *AKT1* E17K 変異特異的抗体の有用性を示すことができなかった。ただし、さまざまな染色条件での検討をさらに加えることにより、最適な染色条件が見出せる可能性は否定できない。また、今回使用したものは異なる抗体クローンをを用いれば、変異細胞のみを適切に検出する条件設定を行える可能性があり、これらの点に関して今後さらに検討を加える予定である。

## 文献

1. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, et al. AKT Inhibition in Solid Tumors With *AKT1* Mutations. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2251-2259.
2. Sasaki E, Masago K, Fujita S, et al. *AKT1* Mutations in Peripheral Bronchiolar Papilloma: Glandular Papilloma and Mixed Squamous Cell and Glandular Papilloma Is Distinct From Bronchiolar Adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2021; 45: 119-126.

3. Atsuko Kitamura, Waki Hosoda, Eiichi Sasaki, et al. Immunohistochemical detection of EGFR mutation using mutation-specific antibodies in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 3349-3355.