

ID No.	2115
研究課題名	家族制大腸腺腫症家系における肝芽腫の遺伝子変異解析
研究代表者	西塚 哲 (岩手医科大学・特任教授)
研究組織	
受入教員	古川 洋一 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	有末 篤弘 (岩手医科大学・研究員) 井元 清哉 (東京大学医科学研究所・教授) 山口 喜世志 (東京大学医科学研究所・特任講師)
研究報告書	<p>家族性大腸腺腫症(FAP)は大腸に多数の腺腫性ポリープを発症するとともに、骨種・軟部腫瘍を含む大腸外病変を発生する常染色体優性遺伝の疾患であり、小児の肝芽腫発症リスクが高い(約230人に1人)ことが知られている。近年、次世代シーケンス技術を利用した網羅的な遺伝子解析により、さまざまな小児悪性固形腫瘍の遺伝学的基盤が明らかとなってきた。しかしながらFAP患者に発症した肝芽腫の網羅的遺伝子解析の報告は少ない。本研究の対象は父親がFAP家系である二絨毛膜二羊膜双胎である。また最近、がん診断・治療におけるリキッドバイオプシーの有用性が示されているが、肝芽腫においてその評価を行った報告はない。本研究の目的は、FAP双胎児に発症した肝芽腫の体細胞遺伝子変化から、肝芽腫発生に関わる遺伝子・パスウェイ変化を双胎児間、非FAPの肝芽腫の遺伝子変化と比較すること、さらに病態解明と連動して有効な診断・治療へと繋げることである。そこで本研究では、次の4点について研究を計画した。</p> <p>(1) 体細胞遺伝子変異解析とFAPにおける肝芽腫発生メカニズムの解明 本家系の両双生児に発生した肝芽腫を対象にエクソーム解析を中心とした遺伝子解析を行った。化学療法後腫瘍組織では第1子では656個、第2子では33個の体細胞変異が認められた。これらの変異の中で第1子ではNRAS変異、第2子ではACVR2A変異がドライバー変異と推定された。変異情報についてはWatson for Genomics (WfG) による解析では体細胞変異に対応する分子標的薬は同定されなかった。兄の診断の際に関生検を行ってから化学療法を実施したので、化学療法による遺伝子変化や、変異シグニチャーの変化については検討を継続している。</p> <p>(2) 肝芽腫発生に影響する遺伝学的要因の解明 家族歴では、肝芽腫は患児双胎にのみ発症していた。患児は遺伝子多型から二卵性であることを確認した。生殖細胞系列変異は父親および同胞姉3名、母親、および患児2名の末梢血単核球由来DNAをサンガー法で検証した。父親および患児双胎の生殖細胞系列にAPC変異3231_3237delTTATACT (p.V1077fs) を認めた。それ以外はすべて野生型であった。</p> <p>(3) エピゲノム解析と肝芽腫発生要因の解明 第1子、第2子に共通の体細胞変異、プロモーターメチル化異常はなかった。</p> <p>(4) 肝芽腫再発モニタリング法の確立 肝芽腫エクソーム解析から同定する遺伝子変異に対するDNAプローブを作製し、デジタルPCRにより血漿DNAの定量を行い、その動態と臨床所見および画像診断との時期的整合性を検証するリキッドバイオプシーの系を確立するために第1子に対してNRASおよび第2子に対してACVR2Aのプライマーおよびプローブを合成した。</p>