

【症例】2ヶ月，女児。

【経過】妊娠経過中に特に異常なし。生後1ヶ月より頻回の嘔吐のために近医受診し，偶然に肝腫瘤を指摘された。精査目的にて当院受診し，肝後区域に約5cmの腫瘤を認めた。また，AFPは27210.5と高値を認めた。肝芽腫の診断と確定診断のために開腹生検術を行った。病理診断にてTelangiectatic focal nodular hyperplasia of the liverであった。現在，生後6ヶ月で腫瘍のサイズや形態に変化なく経過観察中である。

【考察】乳児のTelangiectatic FNHは非常に稀で，本邦では4例の報告がある(自験例を含む)。診断には高分化型肝芽腫との鑑別に難渋した。

16. JPLT-2 病理報告

堀江 弘

(千葉県こども病院病理，
日本小児肝癌スタディグループ)

小林 庸次

(大阪市立総合医療センター病理部，
日本小児肝癌スタディグループ)

2005年度病理登録報告ならびに2000-2005年にわたるJPLT-2病理登録症例についての第一次的な解析報告を行った。2005年度登録例は12症例(13検体)で全27例の44.4%であった。4症例の非肝癌症例が見られたのが大きな特徴で，その内訳はYolk sack tumor，未分化肉腫，未熟奇形腫，限局性結節性過形成(末梢血管拡張型)であった。また，1例にサルコイド様肉芽腫を伴う肝芽腫症例を認めた。6年間の病理登録例は2006年1月現在，85例で全登録例の49.5%であった。そのため統計学的に分析しうるデータとは言い難いが，3例の限局性結節性過形成が経験され，新生児期における肝芽腫との鑑別に重要な疾患であることが示された。また，肝芽腫に合併するサルコイド肉芽腫が2例みられたが，JPLT-1例などを加えると7症例になり，その臨床的意義の解析は今後の課題であろう。いわゆる間葉成分を有する肝芽腫27例についても，若干の分析を加え報告した。

17. 治療終了後早期に再発したβカテニン変異と RASSF1A メチル化を有する肝芽腫例

中舘 尚也，古川 真祐，開田 美保

橘田 一輝，石井 正浩

(北里大学病院 小児科)

中原さおり，田中 潔

(同 外科)

岩淵 啓一

(同 病理部)

菅原 和華，金子安比古

(埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所)

症例は1歳6か月の男児で，腹部膨満と肝腫大を主訴に北里大学病院へ精査入院となった。正常妊娠37週，出生時体重2720gで出生している。入院時AFP147,037ng/mlと極めて高値であり，肝生検からは，腫瘍組織はN/C比が高く核・クロマチンに富む多形ないし短紡錘形の細胞から成り，小腺管様もしくはロゼット様配列を示すHepatoblastoma, poorly differentiatedと診断された。JPLT臨床病期分類はPRETEXT IIIに相当した。PRETEXT III Regimenに則り，JPLT-2レジメンコース3をしたがい加療した。腫瘍の十分な縮小が得られた後，拡大右葉切除術にて肝腫瘍を全摘した。残肝組織内には腫瘍細胞を認めなかったため，術後CITAを2コース行い全4CITAコースにて，CR確認後Therapy offとした。この時点でのAFPは20ng/mlであった。しかし，Therapy off後からAFP値が徐々に上昇し始め，約1か月半で切除断端と肝内に再発と両肺に遠隔転移を確認した。再発後は短期間で治療抵抗性へ進行し，再発後10か月，全経過17か月で原病死した。本例の腫瘍細胞からはβ-カテニン変異とRASSF1Aのメチル化を確認した。RASSF1Aは，多くの悪性腫瘍でメチル化による不活性化を確認され，癌抑制遺伝子と考えられる。Wakaらの報告では本邦の肝芽腫例ではRASSF1Aメチル化例は進行例に多く予後が不良であった。また，β-カテニン変異は癌遺伝子として肝芽腫の発生機序に関与していると報告されているが，予後との関連は明確ではない。しかし，本例の早期再発，治療抵抗性の獲得に，β-カテニン変異および

RASSF1A メチル化の2つの遺伝子異常が関与している可能性が推測された。

18. 肝芽腫におけるアレイ CGH の解析: 予後診断チップの開発へ向けた試み

二村 好憲, 大平 美紀
(千葉県がんセンター 生化学)

鈴木 郁美, 大羽 成征, 石井 信
(奈良先端大情報科学研究科)

富岡 伸元

(北海道大学 第1外科, カルフォルニア大学
サンフランシスコ校 (UCSF))

檜山 英三, 松永 正訓, 林 富

安藤 久實, 水田 祥代, 堀江 弘

金子 道夫, 佐々木文章, 橋都 浩平

大沼 直躬

(日本小児肝がんスタディグループ (JPLT))

Burt Feuerstein

(UCSF)

中川原 章

(千葉県がんセンター 生化学, JPLT)

緒言: 肝芽腫には化学療法の有効性を施行前に評価する指標, あるいは予後因子が求められている。われわれは, 肝芽腫の分子生物学的特徴を解明し, 腫瘍の悪性度や患者の予後予測ができる診断システムの構築を目指し, arrayCGH を用いて解析した。

対象・方法: 解析症例は, JPLT に登録された肝芽腫 58 症例で, 非腫瘍関連死亡症例と肝細胞癌症例は除いた。カルフォルニア大学サンフランシスコ校で作成した arrayCGH を用い, whole genome をカバーした解像度約 1Mb, 2464 の BAC clone を搭載していた。

結果: カラー行列から, 肉眼的に染色体の増減が 2 染色体以下の群・Silent 群と, それ以上の群・Aberrant 群に分けた。ゲノムアレイの解析結果から, 1) Silent 群, Aberrant 群の間には病期・ β カテニンの変異有無・化学療法の有無, 月齢, 組織型などの割合に統計学的有意差はみられなかったが, Silent 群には高分化型が, Aberrant 群には低分化型が多い傾向であった。2) Silent 群は

Aberrant 群と比較して統計学的有意に予後良好であった。3) Silent 群は, 1q Gain の頻度が高かった。4) Aberrant 群においては, 1q の Gain/Loss に加えて, 1p Loss, 2 番・20 番染色体の gain が高頻度にみられた。

考察: 1) 肝芽腫において, カラー行列による染色体の増減パターンを用いることで, 予後診断が可能であることが判明した。2) 肝芽腫では, ゲノム異常がほとんど見られずに発症している症例が比較的多く存在し, 小児だからこそ, 環境因子などによるさまざまなゲノム異常がまだそれほど生じてないことが予想される。これらのことから, 腫瘍化の過程では, 1q gain が早期に関与し, 1q の Gain/Loss に加えて, 1p Loss, 2 番・20 番染色体の gain が悪性化に関与する可能性が示唆された。したがって, 早期に出現するゲノム異常領域を解析することは, 肝芽腫の成因, あるいは悪性化のメカニズムを解明することに役立つと考えられた。

19. 小児肝腫瘍の診断および予後因子としての β -カテニン異常

山岡 裕明, 檜山 英三
(広島大学病院 小児外科)

西村真一郎, 小林 正夫
(同 小児科)

小児悪性肝腫瘍の, β -カテニン遺伝子 (CTN NB1) 異常について検索した。1986 年 12 月から 2004 年 11 月までに経験した小児悪性肝腫瘍 17 例と, 肝良性肝腫瘍 4 例を対象とし, 肝切除時に採取凍結した腫瘍標本より DNA を抽出した。

CTNNB1 の異常は, hot spot とされる exon 3 を PCR 法にて欠失を検索し, 欠失の認めなかった症例では exon 3 をシーケンス解析した。また, β -カテニン, E-カドヘリン, サイクリン D1 の発現を, 免疫染色にて検討した。

肝芽腫では, CTNNB1 異常が高頻度に認められ, CTNNB1 遺伝子に異常を認めない症例においても, β -カテニンの核への蓄積を認めた。以上から, β -カテニン染色による核での蓄積は, 小児肝悪性腫瘍, 特に肝芽腫の臨床診断に有用で