

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

あると考えた。また、 β -カテニンとサイクリン D 1 の細胞膜での発現は、悪性肝腫瘍の予後因子となる可能性が考えられた。

20. 末梢血幹細胞移植後に 2 回の再発をきたした肝芽腫の 1 例

岸本 朋子, 柴田 真理, 新川 友子
樋口 万緑, 吉岡 章
(奈良県立医科大学 小児科)
金廣 裕道, 中島 祥介
(同 小児外科)

[症例] 1 歳 8 か月, 男児。

[経過] 2003 年 10 月に腹部腫瘤で発症。径 12cm の肝腫瘍と肺転移を認め、AFP は 22.7 万 ng/ml, 生検にて PRETEXT III, stage IV 肝芽腫と診断した。CITA2 クールと ITEC1 クール施行し、肺転移巣はほぼ消失、AFP は 1.4 万 ng/ml まで低下した。原発巣に対し拡大肝右葉切除術を施行後、ITEC2 クール施行し、HiMEC にて末梢血幹細胞移植を行い AFP は正常化した。しかし移植後 2 か月と 5 か月に残肝再発と肺への再々発を認めた。肝部分切除術と肺部分切除術を各々 CITA, CPT-11 単剤にて術前化学療法施行後に行った。再々発術後には、CPT-11+CDDP, CPT-11+CBDCA をそれぞれ 2 クールずつ施行し 2005 年 4 月に治療終了した。

[結語] 再発後、化学療法の強度は弱めたが現在まで再発は認めていない。肝芽腫の治療には化学療法の工夫に加え、外科的切除が必須であると考えられた。

21. auto PBSCT 後も肺・肝内転移巣の残存する PRETEXT IV 肝芽腫の 1 例

柳澤 真弓, 村松 秀城, 渡辺 修大
松本 公一, 加藤 剛二
(名古屋第一赤十字病院
小児医療センター 血液腫瘍科)

[症例] 5 歳 男児 出生歴に低出生体重なし。家族歴に家族性ポリポーシス (祖母・父) あり。

[経過] 2005 年 2 月発症の PRETEXT IV の肝芽腫の症例。初診時 CT にて肝左葉の原発巣および

多発性肝内転移巣、多発性両肺転移巣を認めた。AFP 異常高値 (168000 ng/mL), および腫瘍生検の病理検査より肝芽腫 (well differentiated type) と診断した。以後 JPLT2 プロトコールに準じて CITA (CDDP+THP-ADR) 3 コース, ITEC (IFO+THP-ADR+VP-16+CBCDA) 2 コースの化学療法を施行した。肝内転移巣・肝原発巣の著明な縮小を認めたが、肺転移巣は画像上変化がみられなかった。2005 年 7 月、原発巣摘出術として肝外側区域切除術施行。2005 年 8 月に TEPA+L-PAM の前処置で自家末梢血造血幹細胞移植を行った。消化管合併症 (多量の下痢) が見られたが、生着とともに改善した。移植後 day30, day 44 に多発性肺転移巣に対し肺部分切除術を施行した。術後 AFP の漸増が見られたため、2005 年 10 月より CPT-11 (40mg/m²/day × 3days/week) の投与を行っている。現在 AFP 値は 100ng/mL 前後で安定しているが、2005 年 11 月の CT で複数の肝内転移巣残存を認めている。今後の治療方針について考察する。

22. 肝芽腫再発の 2 例—肝芽腫における化学療法についての考察

朴 明子, 嶋田 明, 小笠原水穂
設楽 利二, 林 泰秀
(群馬県立小児医療センター 血液腫瘍科)
鈴木 信, 鈴木 則夫
(同 外科)
鈴木 政夫
(同 心臓外科)
平戸 純子

(群馬大学大学院医学系研究科 病態病理学)
[症例 1] 1 歳 6 ヶ月男児, AFP 400,000ng/ml, 肝芽腫 stage III A と診断し、肝右葉切除術施行後、CDDP と THP による化学療法を施行したが、治療終了後 2 回再発を繰り返した。自家骨髄移植を併用した大量化学療法を施行したが、移植後 2 ヶ月時に AFP の上昇とともに右肺下葉に単発の結節として再発した。胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行後 AFP は正常化, CPT-11 による治療を 3 コース施行し、寛解を維持している。