

## 肝芽腫に対する新規リスク分類を提言

～適切なリスク層別化に基づく個別治療への展開に期待～

### ポイント

- ・ 4 遺伝子の DNA メチル化状態の評価の組み合わせが、肝芽腫の予後因子であることを解明。
- ・ 現在肝芽腫治療に用いられているリスク分類を、DNA メチル化異常の評価と組み合わせで最適化。
- ・ 肝芽腫の個別リスクに応じた治療選択を改善し、更なる治療成績の向上に期待。

### 概要

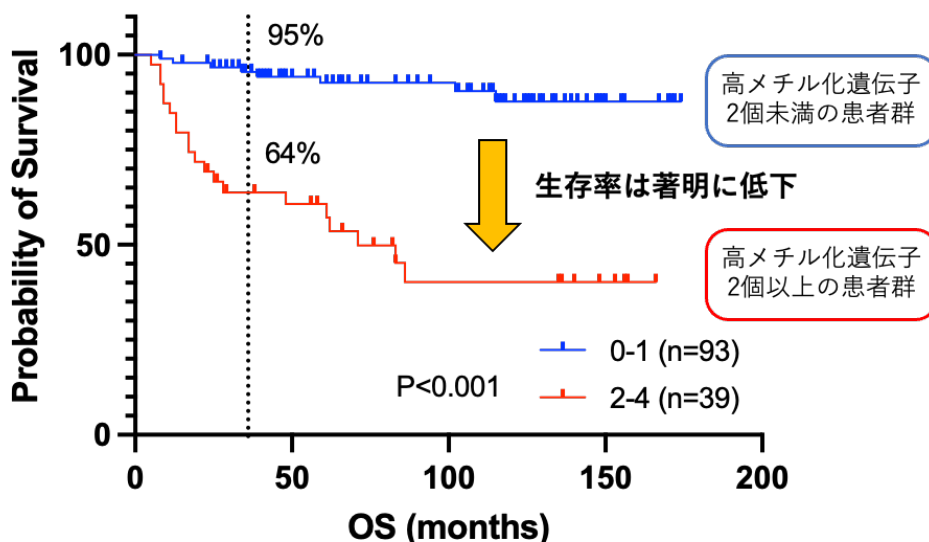
北海道大学大学院医学研究院の武富紹信教授らの研究グループは、DNA メチル化<sup>\*1</sup>解析を組み込んだ肝芽腫に対する新規予後層別化モデルを発表しました。

肝芽腫は小児の代表的な悪性肝腫瘍であり、小児 3 大固形腫瘍の一つとして知られる一方、本邦では年間 50 例程度が報告されるのみの希少がんでもあります。多くの遺伝子変異を背景として発生する成人型腫瘍と異なり、肝芽腫は遺伝子変異が少ないことから、エピゲノム変異<sup>\*2</sup>がその発生において重要な役割を果たしていると考えられています。

本研究では、DNA メチル化異常に着目し、日本小児肝癌スタディグループによって集積された多数の臨床検体を対象として、*RASSF1A*、*PARP6*、*OCAID2*、*MST1R* の 4 遺伝子の DNA メチル化状態の評価が、肝芽腫の強力な予後因子であることを示しました。また、現在進行中である肝芽腫に対する国際共同研究において、治療層別化に用いられているリスク分類に、DNA メチル化解析を組み込むことで、より正確に予後を層別化可能であることを報告しました。

本研究の成果によって、肝芽腫患者それぞれのリスクに応じた個別化治療が可能となり、更なる予後改善に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2022 年 7 月 8 日（金）公開の *European Journal of Cancer* 誌にオンライン掲載されました。



4 遺伝子のうち高メチル化遺伝子を 2 個以上持つ患者（赤線）は、予後不良であった。

## 【背景】

肝芽腫は小児の代表的な悪性肝腫瘍である一方で、希少がんとしても知られています。患者全体の予後は 8 割程度と比較的良好な結果を得られるようになってきた一方、化学療法による長期毒性が、小児においては大きな問題となっています。また遠隔転移例を含めた高悪性症例の予後は依然として不良であり、予後不良症例の選別と適切な強度の治療提供が課題です。こうした背景の中、近年国際的小児肝がん研究組織である「小児肝腫瘍国際コラボレーション」が結成され、集積された国際データベースの解析から、臨床的予後因子を統合した予後予測モデル (CHIC-HS) が作成されました。

研究グループでは、肝芽腫において遺伝子変異が稀であることから、エピゲノム変異、特に DNA メチル化異常に着目し、その評価が肝芽腫の予後因子として有用であることを報告してきました。そこで、本研究では、CHIC-HS に DNA メチル化解析を統合し、より有用な層別化モデルを作成することを目的として研究を行いました。

## 【研究手法】

本研究では、小児肝癌スタディグループより提供された多数の肝芽腫 DNA 検体を対象として、バイサルファイトパイロシーケンシング法<sup>\*3</sup>を用いて、*RASSF1A*、*PARP6*、*OCAID2*、*MST1R* の 4 遺伝子の DNA メチル化状態の評価を行い、予後などとの関連を評価しました。また、CHIC-HS に 4 遺伝子の DNA メチル化解析を組み込んだ新規分類を作成し、その有用性を検討しました。

## 【研究成果】

*RASSF1A*、*PARP6*、*OCAID2*、*MST1R* の 4 遺伝子のうち、2 遺伝子以上高メチル化した遺伝子を持つことが、肝芽腫における強力な予後不良因子であることが分かりました (p1 図)。またサブグループ解析の結果から、CHIC-HS における低リスク群・中間リスク群においても、これらの遺伝子の評価が、予後因子として有用であることが示され、これらの群に対して 4 遺伝子の DNA メチル化解析を行い、2 個以上高メチル化遺伝子を持つ症例を、より上位のリスク群に層別化する新規分類 (mCHIC-HS) を報告しました (図 1)。

この新規分類により、従来分類に比べて低リスク群の 3 年生存率は 96% から 98%、高リスク群では 65% から 62% へと変化し (図 2)、より純粋に予後良好、不良な集団の選別を可能としています。また Area under the curve (AUC)<sup>\*4</sup> は 0.731 から 0.817 へと上昇しました。

## 【今後への期待】

本研究の結果から、高悪性肝芽腫の選別が可能となり、より適切に治療前のリスク層別化がなされ、これまでの層別化モデルでは予後良好とされながらも不良な転機を辿った症例に対し、十分な強度の治療が提供されることにより、治療成績の向上に繋がることが期待されます。

## 【謝辞】

本研究は、札幌医科大学医学部分子生物学講座の鈴木 拓教授、日本小児がん研究グループとの共同研究として推進され、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 (C) (課題番号:18K07781)、及び若手研究 (課題番号:18K16250) の成果として発表されました。

## 論文情報

論文名	A novel risk stratification model based on the Children's Hepatic Tumours International Collaboration-Hepatoblastoma Stratification and deoxyribonucleic acid methylation analysis for hepatoblastoma (小児肝腫瘍国際コラボレーション-肝芽腫層別化と DNA メチル化解析に基づく肝芽腫における新規リスク層別化モデル)
著者名	近藤享史 <sup>1</sup> 、本多昌平 <sup>1, 11</sup> 、鈴木 拓 <sup>2</sup> 、伊藤陽一 <sup>3</sup> 、河北一誠 <sup>1</sup> 、奥村一慶 <sup>1</sup> 、荒 桃子 <sup>1</sup> 、湊 雅嗣 <sup>1</sup> 、北河徳彦 <sup>4, 11</sup> 、田中祐吉 <sup>5, 11</sup> 、田中水緒 <sup>5</sup> 、新開真人 <sup>4</sup> 、菱木知郎 <sup>6, 11</sup> 、渡邊健一郎 <sup>7, 11</sup> 、井田孔明 <sup>8, 11</sup> 、高取敦志 <sup>9, 11</sup> 、檜山英三 <sup>10, 11</sup> 、武富紹信 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I、 <sup>2</sup> 札幌医科大学医学部分子生物学講座、 <sup>3</sup> 北海道大学病院データサイエンスセンター、 <sup>4</sup> 神奈川県立こども医療センター外科、 <sup>5</sup> 神奈川県立こども医療センター病理診断科、 <sup>6</sup> 千葉大学大学院医学研究院小児外科学、 <sup>7</sup> 静岡県立こども病院、 <sup>8</sup> 帝京大学医学部附属溝口病院小児科、 <sup>9</sup> 千葉県がんセンター研究所がん先進治療開発研究室、 <sup>10</sup> 広島大学自然科学研究支援開発センター、 <sup>11</sup> 日本小児がん研究グループ)
雑誌名	European Journal of Cancer (腫瘍学の専門誌)
DOI	10.1016/j.ejca.2022.06.013
公表日	2022年7月8日(金)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学病院 消化器外科 I 講師 本多昌平 (ほんだしょうへい)

TEL 011-706-5927 FAX 011-717-7515 メール s-honda@med.hokudai.ac.jp

URL <https://surg1.med.hokudai.ac.jp/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】(図表・画像は発表論文より引用し、一部改変して使用。上記論文情報を参照)

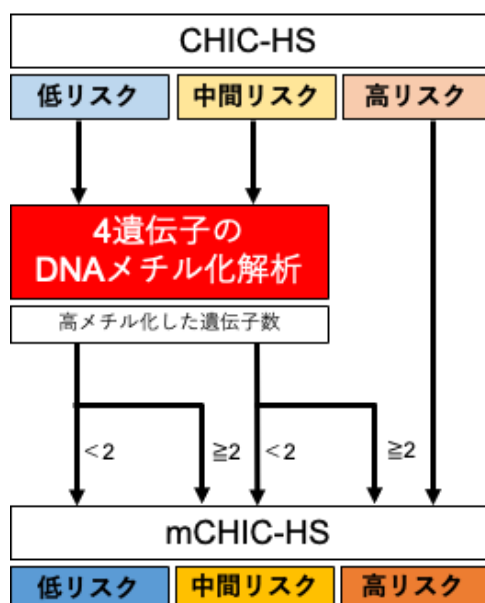
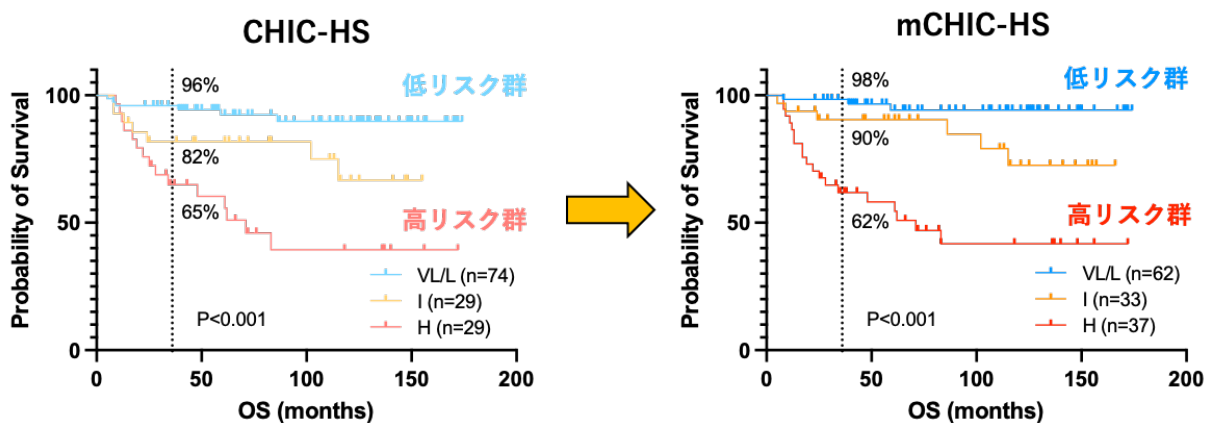


図 1. 新規分類 (mCHIC-HS) は、旧分類 (CHIC-HS) の低リスク・中間リスク群に対し、4 遺伝子の DNA メチル化解析を行い、2 個以上高メチル化した遺伝子を持つ場合、より上位のリスク群に再分類するアルゴリズムとなっている。



より正確な予後良好群，不良群の選別が可能に

図 2. 旧分類（CHIC-HS）と新規分類（mCHIC-HS）の生存率を比較すると、新規分類において低・中リスク群ではさらに予後良好、高リスク群では予後不良な集団を選別している（波線が3年生存率を示している）。より正確な治療前分類を行うことで、予後良好群では副作用軽減のための治療低減、予後不良群では予後改善のための高強度の治療を適切な患者集団に行うことが可能となる。

#### 【用語解説】

- \*1 DNA メチル化 … DNA を構成する 4 つの塩基の一つであるシトシンにメチル基 (-CH<sub>3</sub>) が付加される現象のこと。DNA メチル化により、遺伝子の発現が抑制されるため、がん抑制遺伝子がメチル化された場合、細胞の悪性化に繋がる。
- \*2 エピゲノム変異 … DNA の配列変化を伴わない遺伝子発現を制御する仕組みの異常のこと。DNA メチル化異常、ヒストタンパク質の化学的修飾やマイクロ RNA 発現の異常などが含まれる。
- \*3 バイサルファイトパイロシークエンシング法 … DNA メチル化状態を評価する手法の一つ。バイサルファイト変換により、DNA メチル化状態の違いを塩基配列の違いに変換し、これをパイロシークエンサーと呼ばれる塩基配列を読み取る機械で解析することで、メチル化状態を評価する。
- \*4 Area under the curve (AUC) … 分類モデルの判別能を示す指数。値が 1 に近づく程、判別能が高いことを示す。