

小児がん発症の分子機構

京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学 教授

たきた じゅんこ
滝田 順子

小児がんは、稀ではあるものの、我が国の小児の主要な死亡原因となっている。従って、小児がんの克服は、少子高齢化が進行する現在において、緊急に解決すべき重要課題の一つと言える。小児がんの中でも遠隔転移・再発を来す難治例に対しては、有効な薬剤が少なく標準治療は確立されていない。また、例え救命しえたとしても集学的治療の影響による QOL を著しく損なう晩期障害が深刻な問題となっている。すなわち、難治性小児がんの克服のためには、副作用をできるだけ回避したかつ抗腫瘍効果が高い新規治療法の開発が必要と考えられる。そこで、発症分子機構に立脚した新規克服法を開発を目指して、大規模小児がんを対象に多層的オミックス解析を展開し、以下の成果を得た。

小児 T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)は小児 ALL の 10-15%を占めるが、再発、非寛解例は依然として極めて予後不良である。そこで、難治性小児 T-ALL の分子病態を解明するために、121 例の臨床検体を用いて、全トランスクリプトーム解析およびメチローム解析を行った(Seki et al, Nat. Genet. 2017)。その結果、重複する新規 SPI1 関連融合遺伝子を約 4%の例に見出した。SPI1 融合遺伝子は、強制発現させた造血幹細胞において、分化の抑制と細胞増殖促進効果を示し、造腫瘍性を有することが判明した。また、SPI1 融合遺伝子陽性例は他の T-ALL とは異なる発現・メチル化プロファイルを呈し、高頻度な RAS 経路の異常と、FLT1、KIT や TERT の高発現に特徴づけられるサブタイプであることが判明した。興味深いことに、SPI1 融合遺伝子陽性例は再発率が高く極めて予後不良であった。これまで小児 T-ALL において予後予測マーカーは同定されていなかったことから、本研究で同定された SPI1 融合遺伝子は、世界発の T-ALL における予後不良マーカーとして、有用性が期待される。また SPI1 融合遺伝子を抽出し、治療を強化することは、小児 T-ALL の治療成績の向上に寄与するものと思われる。

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で脳腫瘍に次いで頻度が高く、年長児例は集学的治療を行っても依然として予後不良である。先行研究で申請者らは神経芽腫における治療標的として ALK の機能獲得型変異を約 10%の例に見出した(Takita et al. Nature 2008)。この結果を受けて、欧米ではすでに神経芽腫を含む難治性小児固形腫瘍に対して、ALK 阻害剤であるクリゾチニブの第 I/II 相試験を行い、一定の効果が確認された。しかし、神経芽腫は不均一な集団であり、大部分の神経芽腫において治療標的が同定されていな

いのが現状である。とりわけ 11q 欠失を有する例は、高リスク神経芽腫の約 20%を占めるが、ALK を含む遺伝子異常に乏しく極めて難治性である。そこで、11q に存在する治療標的を同定するために網羅的ゲノム解析を行い、約 40%の例において ATM の変異もしくは欠失を検出した。検出された ATM 変異は全て正常線維芽細胞に変異 ATM を強制発現された放射線感受性試験により、病的バリエントであることが判明した (Takagi et al, J Natl Cancer Inst. 2017)。また、ATM のハプロ不全を伴う神経芽腫細胞株において DNA 修復障害が認められた。さらに細胞株、マウスの両方において、ATM 経路の合成致死剤である PARP 阻害剤による顕著な細胞増殖抑制効果が観察された。以上の結果より、神経芽腫では ATM のハプロ不全が病態に関与していることが明らかとなり、PARP 阻害剤が有用な治療薬となりうることが示された。この成果をもとに 2018 年 4 月より小児固形腫瘍に対する PARP 阻害剤の第 I 相臨床試験を開始した。

上記以外にも肝芽腫、骨肉腫における治療標的の同定も進めており、新たな知見が得られている。本セミナーでは、難治性小児がんにおける genotype/phenotype に立脚した新規治療法の開発を目指した最新の研究成果を概説する。

小児T-ALLにおける悪性度に関連する新規SPI1融合遺伝子

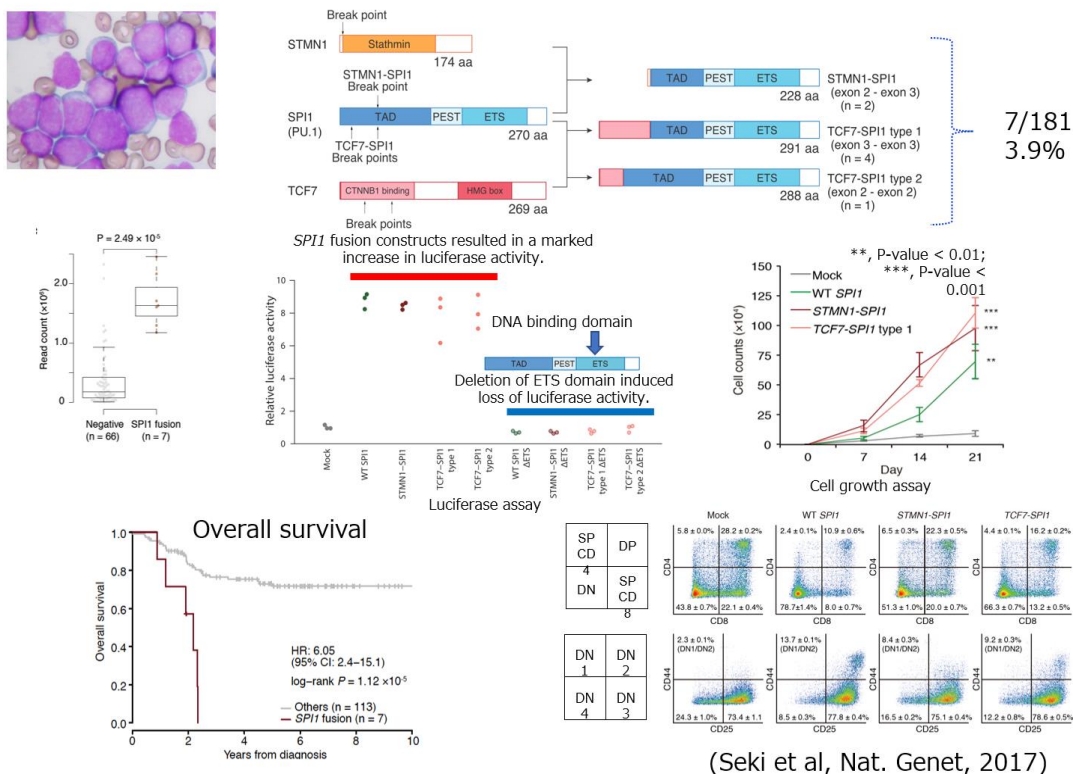


図 小児 T-ALL における研究成果