

Title	肝細胞癌の染色体異常を探る
Author(s)	小泉, 恭子
Citation	癌と人. 34 P.22-P.23
Issue Date	2007-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23704
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

肝細胞癌の染色体異常を探る

小泉 恭子*

肝臓は主に代謝、解毒、胆汁の分泌を担う体内最大の臓器であり、その重さは体重の約 1/50 に及びます。ここには多種類の悪性腫瘍が発生しますが、その 90%以上が肝細胞癌です。肝細胞癌の処置後の 5 年生存率は 50.8%と、他臓器癌と比べても決して低い数字ではありませんが、肝細胞癌は高頻度で再発することが知られており、外科手術などの治療後も 1 年以内に 20 ~ 40%、5 年以内では約 80%という高い割合で再発が見られます。この再発の原因として、肝内転移と多中心性発癌の 2 つが考えられます。肝内転移は手術時に切除しきれなかった肝細胞癌が再び肝臓に転移、再発するもので、この場合は癌が他臓器へ転移しているなど進行していると考えられ、根治治療よりも延命治療を主体とした内科的治療が行われます。一方、多中心性発癌は全く起源の異なる癌細胞が同時期に次々と増殖、悪性化するもので、この場合根治治療を目指して肝切除などの外科的治療が行われます。このように、肝内転移と多中心性発癌ではその後の治療方針が異なってくるために、両者を正しく診断することは臨床上非常に重要と考えられますが、現在主に行われている癌の病理組織学的診断のみでは、両者の判定の難しい症例も数多く認められます。そのため、分子レベルでその判定を行う試みが現在までに数多くなされておりますが、未だに有用な手法は得られておりません。

そこで今回、私達はゲノムコピー数異常に着目しました。日常の臨床で遭遇する固形癌においては、多彩なゲノム一次構造の異常が全染色体にわたり複雑に、また多段階に生じていることが知られているため、徐々に蓄積して行くと予測される癌のゲノム異常を原発巣と再発巣で比較し、癌の再発までの足跡を網羅的に確認で

きると考えたからです。

まず、肝細胞癌の染色体異常を探索する前段階として、Polymerase chain reaction (PCR) 法を利用した染色体異常を検出する手法の開発を試みました。私が在籍する大阪府立成人病センター研究所では、アダプター付加競合 PCR 法 (ATAC-PCR 法) という、mRNA 量つまり遺伝子の発現量を簡便に網羅的に測定できる手法を開発・利用していた為、その手法をゲノム DNA に応用すればいいと簡単に考えておりました。ところが、遺伝子の発現量の差は、測定対象によって数倍、数十倍もの差がありますが、ゲノム DNA の場合は 0.5 倍、1.5 倍もしくは 2 倍という、非常に微細な差を測定する必要があります。そのため、手法の開発には 2 年の歳月を要しました。最終的に開発された手法には、競合ゲノム PCR (Competitive Genomic PCR ;CGP) と名付けました。

さて、その手法を用いて、肝細胞癌の染色体異常を検出しようと意気込みましたが、またここで肝内転移癌のサンプルが得られないという壁にぶつかりました。というのも通常、肝内転移の場合は延命治療が中心のため外科的切除が行われないからです。そのような環境の中から、なんとか臨床的に肝内転移と診断された 2 症例、多中心性発癌と診断された 9 症例の計 11 症例、23 サンプルの肝細胞癌を得ることができました。

肝細胞癌において現在までに染色体異常の報告のある 1 番、4 番、8 番、13 番、16 番、17 番、22 番染色体などを中心に、約 2.6 M base ごとにプライマーを設計しましたので、この 23 サンプルを用いて CGP 解析を試みました。その結果、1 番染色体の長腕 (39.1%)、8 番の長腕 (56.5%)、17 番の長腕 (43.5%) に高頻度に増幅

が、また4番染色体の長腕(43.5%)、8番の短腕(47.8%)、13番の長腕(34.8%)に高頻度に欠失が認められました。

一つの症例を除いた全ての症例で、原発癌と再発癌を比較して、ゲノムコピー数変化のパターンに差異が認められました。またその差異は、原発癌を元にして再発癌で新たに獲得したゲノムコピー数異常も数多くありましたが、原発癌で異常のあった染色体領域が再発癌では正常になっているというゲノム領域も存在しておりました。臨床診断では肝内再発癌と判定されていた症例にもそのような変異が認められ、再発癌が原発癌から派生したものではないことが

示唆されました。

今後、肝内転移症例を増やして解析していく必要がありますが、同一症例で原発癌と転移癌のゲノム異常を比較することにより、肝内転移と多中心性発癌の両者をゲノム異常の頻度、領域などで区別できれば、臨床応用に非常に重要となると考えられます。

最後になりましたが、財団法人大阪癌研究会より平成17年度一般学術研究助成を賜りましたことを心から御礼申し上げます。

*大阪府立成人病センター研究所
平成17年度一般学術研究助成金交付者