

4-2-2 研究所長の研究活動

1. 小児固形腫瘍の分子病理学的研究 (特に、ウイルス腫瘍および Ewing/PNET 腫瘍)

1.1 ウイルス腫瘍の遺伝子変異と組織型との関連

ウイルス腫瘍には様々な組織亜型の存在が知られている。これら組織亜型と WT1 遺伝子変異との関連を明らかにするため、60 例余の本腫瘍を組織亜型に分類し、WT1 遺伝子全エクソンについて塩基配列を決定した。その結果、胎児性横紋筋腫型 (FRN) 間葉成分を豊富に (成熟した横紋筋成分) を含む腫瘍において、検索した症例全てに zing finger 領域内のエクソン 9 における変異、1168 番目の C が T になり、その結果 390 番目のアルギニンが stop codon となるナンセンス変異が認められることを世界に先駆けて明らかにした。そのうち両側性の症例には生殖系列において、腫瘍で変異を認めた部位と同じ部位、すなわち 1168 番目の C において C/T となるヘテロ接合性の変異を認めた。これら両側性腫瘍においては同時に尿道下裂、停留精巣など、泌尿器系の minor anomaly を認めた。なお、Huff らは WT1 遺伝子変異の結果生ずる truncate された蛋白は非機能性であり、正常の WT1 蛋白の量が減少するという dose effect によって泌尿生殖器系の奇形が惹き起こされると仮定している。われわれが明らかにした病変は Bilateral Wilms tumor with urogenital anomaly complex と称すべき疾患単位として確立される可能性がある (慶應義塾大学医学部病理学教室との共同研究)。

1.2 Ewing/PNET 腫瘍の発症機構に関する研究 腫瘍由来融合遺伝子および新たに同定された標的遺伝子 Id2 遺伝子発現の意義

Ewing/PNET 腫瘍群から染色体転座 t(11;22)(q12;q24)に由来する EWS-Fli-1 キメラ遺伝子が単離され、腫瘍発生との関連が示唆されている。さらにその後、EWS-Fli-1 に加え 4 種類の染色体転座とそれに由来するキメラ遺伝子 (EWS/ets) が同定されている。これらキメラ遺伝子の標的分子を明らかにするため、Ewing 肉腫の細胞株において発現している遺伝子を Gene Array 上で検出した結果、ヘリックス・ループ・ヘリックス型 (HLH) の分化抑制遺伝子 Id2 が高発現していることを認めた。Id 蛋白は E-protein と呼ばれる塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子 (bHLH) の活性を阻害する dominant negative type の転写阻害因子である。EWS/ets が直接 Id2 遺伝子の発現を促進しているかどうか検証した。その結果、EWS/ets は ets 認識配列を通して Id2 遺伝子の発現に促進的に働くこと、さらに Ewing 肉腫細胞内で Id2 遺伝子の ets 認識配列と ets 蛋白との直接的な結合がクロマチン免疫沈降法によって確認され、Id2 遺伝子は EWS/ets キメラ蛋白のターゲット遺伝子であることが示された。

2. 小児固形腫瘍の臨床研究 (多施設共同研究) における中央病理診断および検体センターのあり方に関する研究

EBM の推進の中で難治性小児固形腫瘍を多施設共同研究によるプロトコールで治療成績の向上を図るシステムが確立しつつある。治療の決定には腫瘍の病理診断がその基盤をなすことに鑑み、その診断を中央化しその精度、迅速性を高めることが必須となる。また、診断のために全国の医療機関から送付される検体をそれぞれの腫瘍の特性を解析する材料とするための腫瘍バンクの設立も極めて重要である。このようなシステムを確立するためには、検体の流れを十分に患児ないしはその保護者に説明し、同意を求めることが前提となる。数年の周到な準備期間の後、本年度はわが国で最初の本格的な多施設共同研究である日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) が発足した。このシステムは今後の小児がんの多施設臨床研究のモデルとなる。JRSG では本研究所に中央病理診断および腫瘍組織バンクが、本センターの倫理委員会の承認を経て、設置されることが決定した。なお、ウイルス腫瘍、Ewing 肉腫の中央病理診断も本研究所 (所長) が行っている。

3. 小児難治性疾患登録システムの構築に関する研究

小児難治性疾患のほぼ全例を高い診断精度をもって登録し、その発症数を把握することは、疾病構造の理解、費用対効果の評価等、医療政策決定に欠くことができない基盤事業である。本研究では、小児難治性疾患のうち小児悪性腫瘍を具体例として、現行の小児慢性特定疾患研究事業（小慢）における小児がんの把握率を調査し、小慢事業を小児悪性腫瘍登録システムの基盤とすることの可能性を検討するとともに現行の小慢事業で提出されている医療意見書の疾患診断をより精度の高い、根拠のあるものとし、小児難治性疾患の発症数の把握を基盤事業として企図することを目的としている。大阪府地域がん登録資料により、小慢事業によって75%に及ぶ症例が把握可能であることが実証された。さらに、精度の高い診断の下に疾患登録を行うという目的のため、悪性新生物医療意見書の診断項目について検討した結果、小児がんについてはICD-0-3に準じて、病理診断名と原発臓器名の両方で登録するシステムを構築することが必要であることが明らかになり、小児がんに特化したコード表を作成した。その結果、小慢事業の法制化に伴いこのコード表に従った医療意見書が採用されることが決まった。わが国においてエビデンスに基づいた小児がんの実数を把握するため基盤整備の準備が完了した。