

# 研究報告書

トロント小児病院 (The Hospital for Sick Children)

鈴木啓道

## 【研究の背景・目的】

髄芽腫は小児に発生する頻度の高い脳原発悪性腫瘍である。非常に予後が悪く、生存できたとしても患者は認知機能障害・内分泌機能障害といった治療後遺症に苦しむ。そのため、副作用が少なく効果の高い新規治療の開発が望まれている。これまで髄芽腫に対し網羅的遺伝子異常解析が行われてきた。その結果、遺伝子発現に基づいた4亜群分類が提唱され現在広く受け入れられている<sup>1</sup>。この分類は患者予後をより正確に評価可能となり、4亜群分類に基づいた臨床試験が進行中である。しかしながら、新規治療の開発には至っていない。近年、様々な悪性腫瘍において全ゲノムシーケンスが行われるようになってきた。その結果、アミノ酸配列を記録しないノンコーディング領域にも重要な遺伝子異常が認められ、遺伝子の発現制御機構を破綻させることにより癌化や治療抵抗性に関与していることが次々と報告されてきた。

これまでの研究では髄芽腫の約6割の症例で癌の発症に強く関わりとされる「ドライバー遺伝子変異」を同定できていない。髄芽腫に対する全ゲノムシーケンスはまだ十分行われておらず、これまで調べられていなかったノンコーディング領域を調べることにより、新規のドライバー遺伝子変異が同定できる可能性が考えられる。

## 【研究方法】

合計350例の髄芽腫に対し全ゲノムシーケンスを行った。イルミナ社HiSeqにてpair-endシーケンスを行った。得られたデータはBurrows-Wheeler Alignerを用いてヒトゲノムリファレンス配列にマッピングを行った。

遺伝子変異は8つの異なる遺伝子変異アルゴリズム (MuTect2, Genomon2, Varscan2, Strelka, SomaticSniper, Virmid, Platypus, Seurat) を使用し、複数のアルゴリズムで検出される異常を採用した。

## 【研究結果】

350例の髄芽腫におけるサブグループはこれまでの報告と同様であった。(Figure 1)

Ensemble v75 データベースを用い coding exon, noncoding exon, intron, upstream, 5UTR, 3UTR ごとにエンリッチメントテストを行った。

その結果、一つにサブグループにおいて頻度の高い新規の遺伝子異常を同定した。(Figure 2)。この遺伝子異常は他のサブグループにおいては同定されず、ドライバー遺伝子異常と考えられる。

一方、他のサブグループにおいては新規の遺伝子異常は同定されなかった。

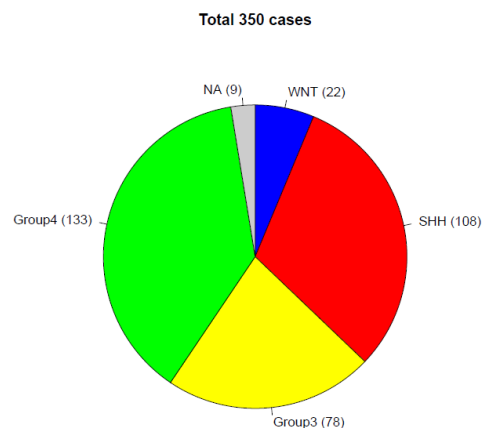


Figure 1: 解析症例における Subgroup の割合

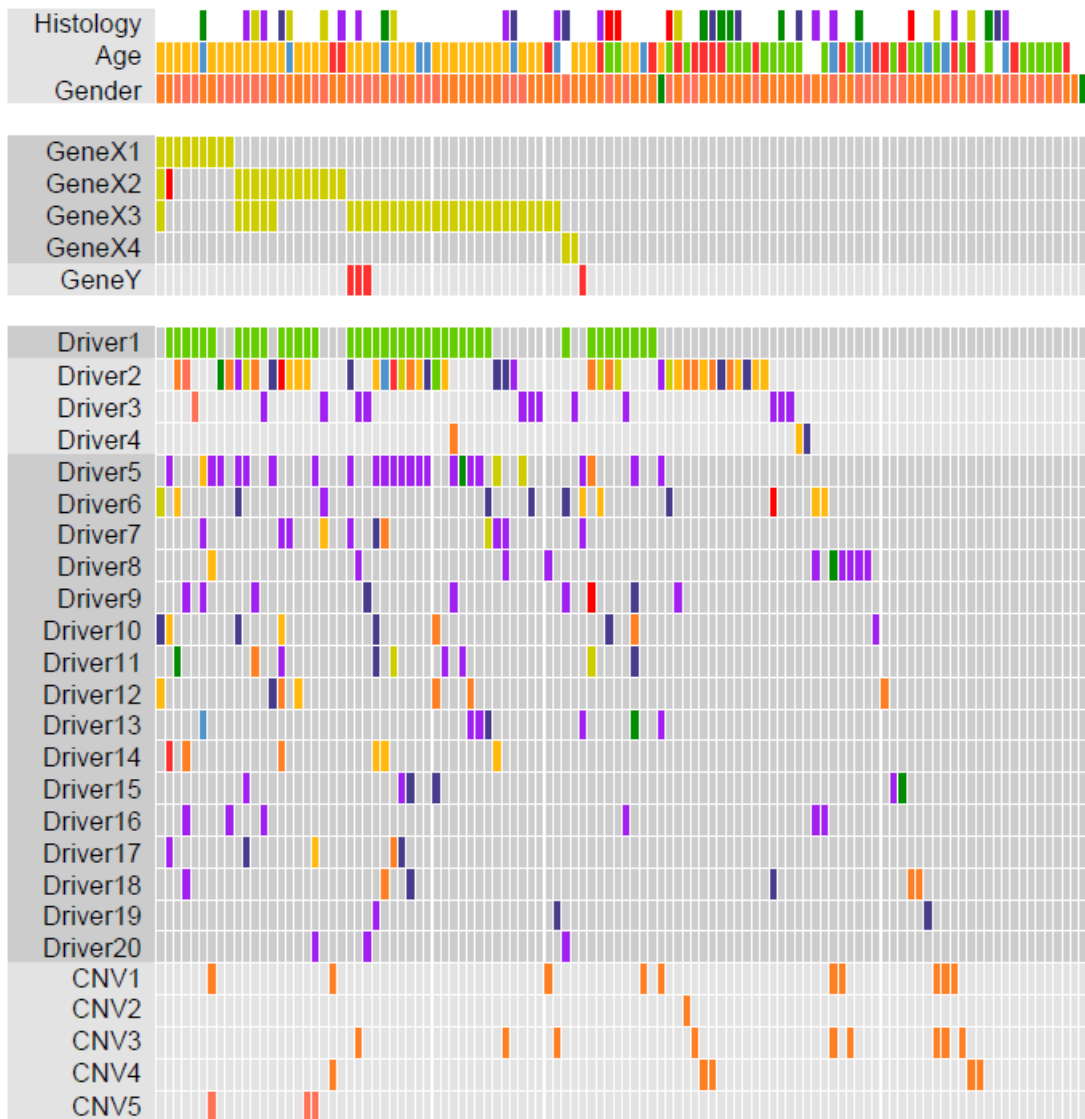


Figure 2: 1 サブグループにおける遺伝子異常

【考察】

全ゲノムシーケンスにより新規の遺伝子異常の同定された。

近年、髄芽腫は4つのサブグループからさらに12のサブタイプに分かれることがあきらかになった<sup>2</sup>。追加の Validation コホートにおいて、この遺伝子変異は12のサブタイプのうちの1つのサブタイプでは100%同定されることが明らかになった(データ未表示)。従って、この遺伝子異常は一つのサブタイプを引き起こす原因遺伝子異常と考えられる。

1. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012;123:465-72.
2. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell* 2017;31:737-54 e6.