

ゲノム・エピゲノム解析に基づく横紋筋肉腫の新たな分類

Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma

関 正史

Masafumi Seki

東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座

KEY WORDS

◆横紋筋肉腫

rhabdomyosarcoma

◆DNA メチル化アレイ

DNA methylation array

◆FGFR4経路

FGFR4 pathway

SUMMARY

小児横紋筋肉腫(RMS)は小児軟部肉腫のなかでは最も頻度が高く、小児悪性腫瘍全体の3%程度を占める。本稿では、RMSにおいて近年報告されたゲノム解析の結果とわれわれの研究により見出された組織型、遺伝子異常、予後と相関するDNAメチル化プロファイルに基づいた新規病型分類について概説する。DNAメチル化アレイの結果に基づき、階層的クラスタ

リングを行い、組織型分類である胞巣型RMS(ARMS)、胎児型RMS(ERMS)に相関する4群に分類した。これまで1つの組織型であったERMSをDNAメチル化プロファイルにより予後と相関した2群に分類可能となり、これまで比較的予後は良いとされていたERMSから予後不良な群が抽出された。この新規病型分類により、治療強化や新規治療への応用が期待される。

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common childhood soft-tissue sarcoma and accounts for 3% of childhood malignant tumor. In this review, recent sequencing studies in RMS and a novel classification of RMS using epigenetic alterations, which exhibits a remarkable correlation with mutation profiles, histological phenotypes and clinical behaviors are discussed. Unsupervised hierarchical clustering was performed in RMS to obtain DNA methylation array results. RMS can be divided into 4 clusters that correlate with histological subtype: alveolar RMS (ARMS) and embryonal RMS (ERMS). Although ERMS is generally associated with relatively good prognosis, an ERMS group associated with poor prognosis could be extracted. This finding may be useful for the intensification of or for novel therapeutic approaches in ERMS.

はじめに

横紋筋肉腫(rhabdomyosarcoma; RMS)は未分化間葉系細胞から発生する肉腫であり、最も頻度が高い小児軟部肉腫で¹⁾、小児悪性腫瘍全体の3%程度を占める。RMSは組織型による分類で胎児型RMS(embryonal RMS; ERMS)と胞巣型RMS(alveolar RMS; ARMS)に分かれ、約60%がERMS、約25%がARMS、それ以外に混合型や分類不能型が含まれる²⁾³⁾。近年の化学療法の進歩により、転移を認めない症例では3年で75%以上の生存が得られるが⁴⁾、転移もしくは再発例では5年生存率は30%未満となる⁵⁾。ARMSは約70%にPAX3-FOXO1もしくはPAX7-FOXO1融合遺伝子が認められ⁶⁾⁷⁾、ERMSに比べ予後は不良である。ERMSは比較的予後は良く、分子遺伝学的な異常としては11p15領域のヘテロ接合性喪失(loss of heterozygosity; LOH)が多いとされるが⁸⁾、それ以外の遺伝学的な異常は十分に知られていない。また遺伝子変異としては、TP53変異⁹⁾、RAS関連の変異¹⁰⁾、PIK3CA変異やCTNNB1変異¹¹⁾などが知られている。近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム解析により、詳細なゲノム異常が明らかになり、線維芽細胞増殖因子受容体4(FGFR4)-RAS経路に関連した異常の頻度が高いことも報告された¹²⁾。一方、腫瘍発生にはエ

ピゲノム異常の関与も重要であると考えられているが、これまでRMSにおけるエピゲノム異常は、少数例での検討のみであった¹³⁾¹⁴⁾。

本稿では、小児RMSにおいて相次いで報告されたゲノム解析の結果とわれわれの研究により見出された組織型、遺伝子異常、予後と相関するDNAメチル化プロファイルに基づいた新規病型分類¹⁵⁾について概説する。

次世代シーケンサーを用いたRMSにおけるゲノム解析

近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム解析が可能となり、RMSにおいても複数の報告がなされている¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。なかでも、Shernらの報告は147例のRMS症例を対象とした最大数の報告であり¹²⁾、RMSにおけるゲノム異常の全体像が明らかになった。頻度の高いものには、NRAS変異7.5%、FGFR4変異6.1%、PIK3CA変異5.4%があり、FGFR4以外のチロシンキナーゼ受容体を含むRAS経路の遺伝子変異が同定された。既知の融合遺伝子であるPAX3/7-FOXO1陰性のRMSのうち、45%にチロシンキナーゼ受容体-RAS経路の異常が認められたとしている。しかし、同報告では予後との検討はなされていない。

Kohsakaらの報告では、成人例を含めた20例のexome解