

小児の稀ながん「肝未分化胎児性肉腫」の段階的悪性化メカニズムを解明 — 良性腫瘍から悪性化する遺伝子変化を発見 —

概要

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 滝田順子教授、内原嘉仁同助教、福井大学学術研究院 小児科学分野 梅田雄嗣教授、静岡県立こども病院 血液腫瘍科の田坂佳資医長らが中心となり、認定特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ(JCCG)肝腫瘍委員会のサポートを受けて小児の稀な肝臓の腫瘍である「肝未分化胎児性肉腫(※1)」が良性腫瘍「肝間葉性過誤腫(※2)」から段階的に悪性(がん)化していく詳しいしくみを明らかにしました。全ゲノムシーケンス解析(※3)により、両者は共通して 19 番染色体上の C19MC 領域(※4)の構造異常を有しており、新たな遺伝子異常の獲得が肝未分化胎児性肉腫への悪性化につながることを突き止めました。さらに、患者さんへの体の負担が少ないリキッドバイオプシー(※5)の技術を用いることで、これまで診断が困難であったこれら稀な肝臓の腫瘍の診断精度を高め、治療効果判定に利用できることがわかりました。これらの成果は早期診断の一助になりかつ新しい治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 7 月 14 日にイギリスの国際学術誌「*npj Precision Oncology*」にオンライン掲載されました。

1. 背景

診断が難しく悪性化の仕組みが明らかになっていない小児の希少がん

子どもの肝臓にできるがんのうち、3 番目に多い「肝未分化胎児性肉腫」は、手術が難しい場合や抗がん剤が効きにくい場合の治療が極めて難しく、新しい治療法や診断法の開発が急務です。

このがんは、乳幼児にみられる良性の腫瘍「肝間葉性過誤腫」の一部が悪性化して発生することが知られています。どちらも共通して「19 番染色体」に遺伝子の異常を持つなど関連が深い病気ですが、何がきっかけで良性から悪性へ変わるのか、そのメカニズムは分かっていませんでした。

また、どちらの病気にも血液検査で判別できる「腫瘍マーカー」が存在しません。腫瘍が巨大で出血や破裂のリスクが高いため、組織を切り取る「生検」でさえも難しく、画像検査でも良性と悪性の区別が非常に困難である点が、医療現場の大きな課題となっていました。

全国規模のプロジェクトの設立と検体ネットワーク

しかし、これらの腫瘍は非常に稀な「希少がん」であり、一つの病院だけで研究に必要な検体を集めることは不可能でした。この課題を解決するため、全国の小児がん専門医療機関が結束する「日本小児がん研究グループ(JCCG)」肝腫瘍委員会の全面協力のもと、全国規模の検体ネットワークを活用した共同研究プロジェクトが立ち上げられました。京都大学、福井大学、静岡県立こども病院が連携し、この良性から悪性へと変化する詳細な仕組みを明らかにすることを最大の目的として、本研究がスタートしました。

2. 研究手法・成果

用いた研究手法:最先端の遺伝子解析と血液検査技術の融合

共同研究グループは、蓄積された貴重な「肝未分化胎児性肉腫および肝間葉性過誤腫の臨床検体を用いて、遺伝子や分子の情報を網羅的に調べる「統合的マルチオミックス解析(※6)」を実施しました。さらに、患者さんの身体への負担が極めて少ない血液検査技術である「リキッドバイオプシー」を導入しました。血液中からがんの遺伝情報を分析するこの技術は、繰り返し検査ができるため大人の医療では普及が進んでいます。今回のプロジェクトでは、血液中に含まれる微量ながん由来の DNA や RNA を高い精度で検出・定量する独自の解析システムを確立しました。

重要な成果:悪性化の引き金となる「遺伝子のスイッチ」を特定

良性腫瘍(肝間葉性過誤腫)と悪性腫瘍(肝未分化胎児性肉腫)の双方を詳細に比較した結果、どちらの腫瘍でも 19 番染色体にある特定のマイクロ RNA(※7)(C19MC)領域の構造異常に伴い、このマイクロ RNA の発現が異常に増えていることが分かりました(図 1)。

一方で、がんの発生を抑える重要な遺伝子である「TP53(※8)」の異常は、悪性腫瘍の患者さんだけに 100%の確率で認められ、良性腫瘍の患者さんには一切認められませんでした。これにより、良性腫瘍に「TP53 遺伝子の異常」が加わることで、段階的に悪性化を引き起こす決定的な原因であることを突き止めました(図 2)。

また、画像検査で悪性腫瘍(肝未分化胎児性肉腫)が疑われたものの、腫瘍が破裂する危険性が高く、生検が困難だった患者さんに対して、このリキッドバイオプシーを実施しました。その結果、血液から、この腫瘍に特徴的な C19MC 領域由来のマイクロ RNA が高い値で検出されるとともに、TP53 遺伝子の異常も検出することに成功しました。さらに、抗がん剤治療中の経過を調べたところ、治療が進むにつれてマイクロ RNA の値は低下し、手術で腫瘍を完全に切除した後には検出されなくなることを確認しました(図 3)。

3. 期待される効果と今後の課題

本研究の血液検査(リキッドバイオプシー)の手法が確立されれば、巨大な腫瘍で組織採取(生検)が難しかった子どもでも、採血だけで安全・正確に良性と悪性を見分ける診断補助として極め

て有用です。さらに、治療の有効性の評価や、終了後の再発・良性から悪性への進展(悪性化)をいち早く血液から察知できるようになります。

現在の課題は、これらが「過去の血液検体」での成果である点、そしてリキッドバイオプシーの実際の有効性については、まだ1例の患者さんでしか検証できていない点です。今後は、実際に新しく治療を受けるより多くの患者さんの経過を追いながら、血液検査の正確性をリアルタイムに実証していく検証(前方視的解析(※9))を進めます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、公的資金の支援を受け、大学や病院の垣根を越えた「オールジャパン」の医療連携により実施されました。

関連研究機関

- ・京都大学大学院医学研究科 発達小児科学(統括・遺伝子解析)
- ・福井大学学術研究院 小児科学分野(共同研究)
- ・静岡県立こども病院 血液腫瘍科(共同研究)
- ・認定特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ(JCCG)肝腫瘍委員会(全国規模の検体ネットワーク提供)

本研究は、以下の研究助成を受けて行われました。

- ・日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業
基盤研究(A) [課題番号:JP20H00528, JP24H00628]
- ・日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業
挑戦的研究(萌芽) [課題番号:JP18K19467, JP21K19405, JP23K18264, JP25K22609]
- ・日本医療研究開発機構(AMED)
次世代がん医療加速化研究事業 [課題番号:JP22ana221505h0001, JP23ama221505h0002, JP24ama221531h0001]
- ・日本医療研究開発機構(AMED)
革新的がん医療実用化研究事業 [課題番号:JP19ck0106468h0001]
- ・日本医療研究開発機構(AMED)
改革的がん医療技術開発研究事業 [課題番号:JP20hc16005, JP23hc16013]
- ・認定 NPO 法人ゴールドリボン・ネットワーク
- ・公益財団法人 高松宮妃癌研究基金
- ・京都大学学内ファンド いしずえ
- ・武田報彰医学研究助成

<用語解説>

※1 肝未分化胎児性肉腫:

子どもの肝臓に発生する悪性腫瘍(がん)のうち、3 番目に多い稀な「希少がん」です。手術による完全切除が難しい場合や、抗がん剤が効きにくい(抵抗性がある)場合の治療法は確立されておらず、予後が悪い(治療が難しい)ことが知られており、新しい治療法や診断法の開発が急務とされています。

※2 肝間葉性過誤腫:

乳幼児の肝臓にみられる良性の腫瘍です。基本的には良性ですが、一部の患者さんにおいて、腫瘍の内部でがん化(悪性化)が進み、上記の「肝未分化胎児性肉腫」へと段階的に変化して発生することが知られています。

※3 全ゲノムシーケンス解析:

全ゲノム(生物のもつ全ての遺伝情報)配列を、高速で DNA 配列を読むことが可能な次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析する方法です。

※4 C19MC 領域:

ヒトの 19 番染色体に存在する、46 個の「マイクロ RNA」が集まった領域(クラスター)のことです。肝臓の悪性腫瘍である「未分化胎児性肉腫」と、良性腫瘍である「肝間葉性過誤腫」は、どちらもこの C19MC 領域の遺伝子構造に異常があることが知られていました。今回の研究により、その構造異常が原因となって、この領域から作られるマイクロ RNA の量が異常に増えている(発現が過剰になっている)ことが実証されました。

※5 リキッドバイオプシー:

患者さんの身体にメスを入れる組織採取(生検)の代わりに、血液(血漿)などを採取して、その中に含まれるがん細胞由来の遺伝情報(DNA や RNA)を分析・診断する最先端の検査技術です。身体への負担が非常に少なく、採血だけで何度も繰り返し検査できるため、大人の医療ではすでに広く普及が進んでいます。

※6 統合的マルチオミックス解析:

細胞内にある遺伝子(DNA)、RNA、タンパク質など、多種類にわたる網羅的な生体情報を組み合わせて(統合して)詳細に調べる、最先端の解析手法です。病気が起こる複雑な仕組み(メカニズム)を多角的に解明するために用いられます。

※7 マイクロ RNA:

マイクロ RNA は、細胞の中で遺伝子の働きを調節する非常に小さな RNA です。遺伝子を直接作る設計図ではありませんが、細胞の増殖や分化をコントロールする「調節役」として重要な働きをしています。

※8 TP53 遺伝子:

細胞ががん化するのを防ぐ、極めて重要な役割を持つ遺伝子です(「がん抑制遺伝子」と呼ばれます)。今回の研究により、良性の腫瘍にこの「TP53 遺伝子の異常」が加わることが、悪性(がん)へと段階的に変化させる決定的な引き金であることが突き止められました。

※9 前方視的(ぜんぽうしてき)解析:

過去の検体を遡って調べるのではなく、未来(これから新しく治療を始める患者さん)に向かって、時間の経過とともに検査データや経過を追いかけてながら解析していく研究手法です。これにより、開発した技術の実際の有効性や正確性をより客観的に実証することができます。

<研究者のコメント>

本研究の最大の成果は、良性腫瘍に「TP53 遺伝子の異常」という一つの遺伝子変化が加わることが、段階的な悪性化の決定的な引き金になっていると科学的に証明できた点にあります。この発見は、診断が極めて困難だった小児肝がんの謎を解き明かすだけでなく、新しい治療薬の開発への大きな一歩となります。さらに最先端技術であるリキッドバイオプシーの導入により、これまで不可能だった『血液による安全ながんのモニタリング』の可能性を切り拓くことができました。

希少がんの研究は、貴重な検体を提供してくださった患者さんご家族、そして全国の共同研究者の支えがあって初めて成り立ちます。今回の成果を「過去の発見」にとどめず、これからの未来の患者さんを救うための実用的な医療技術へと育てるため、前方視的な検証を力強く進めてまいります。(内原嘉仁)

<論文タイトルと著者>

タイトル: Stepwise Malignant Transformation from MHL to UESL via Activation of C19MC and Loss of TP53 (C19MC の活性化および TP53 の欠失を介した、肝間葉性過誤腫から肝未分化胎児性肉腫への段階的な悪性転化)

著 者: Yoshinori Uchihara (うちはらよしのり), Keiji Tasaka (たさかけいじ), Katsutsugu Umeda (うめだかつつぐ*), Junko Takita (たきたじゅんこ*) *責任著者

掲 載 誌: *npj Precision Oncology* DOI: 10.1038/s41698-026-01563-2

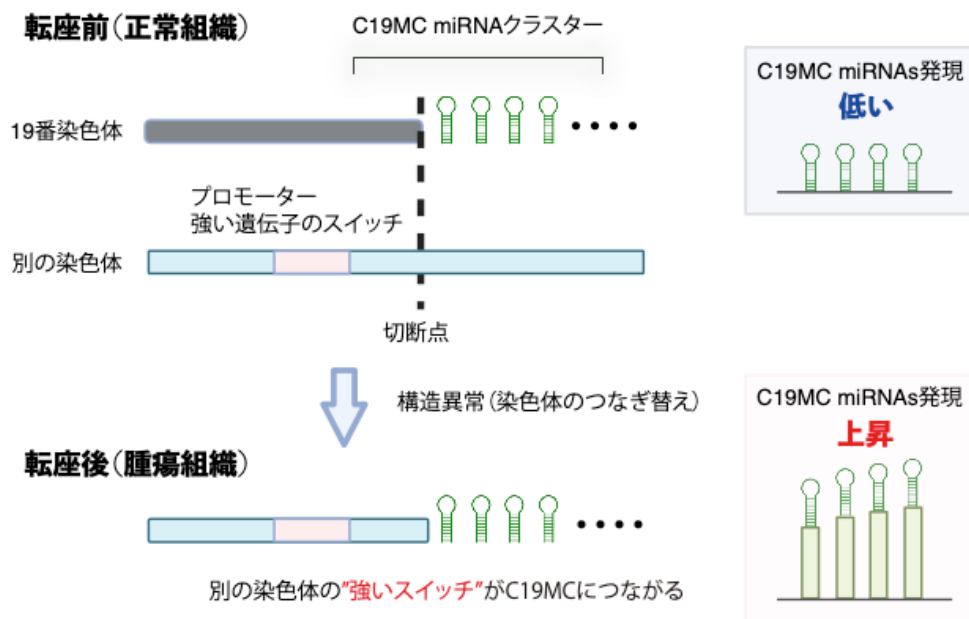


図1. UESL/MHLでは、C19MC miRNAクラスターの構造異常により、C19MC miRNAの発現が著しく増加します

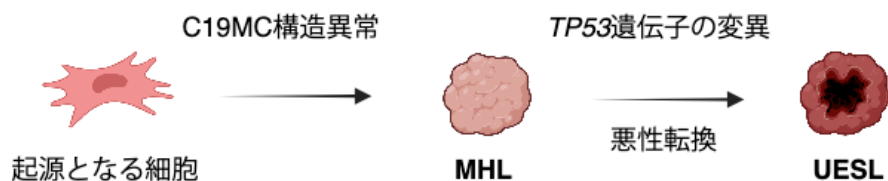
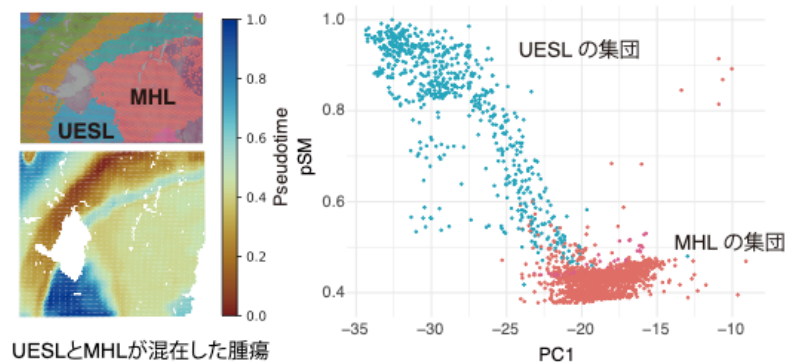
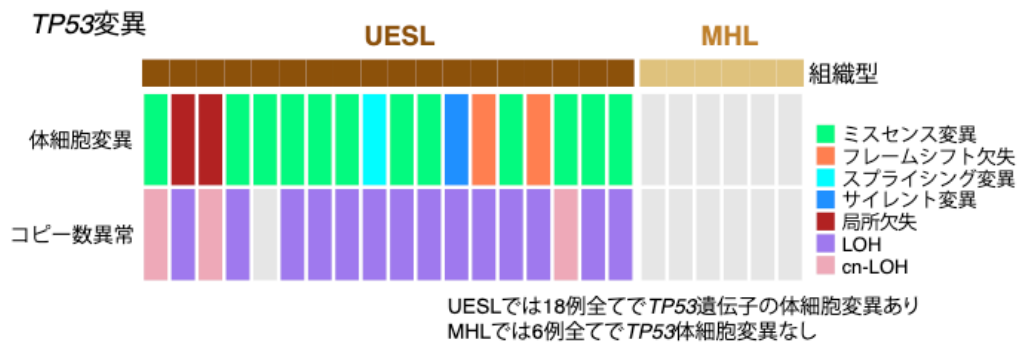
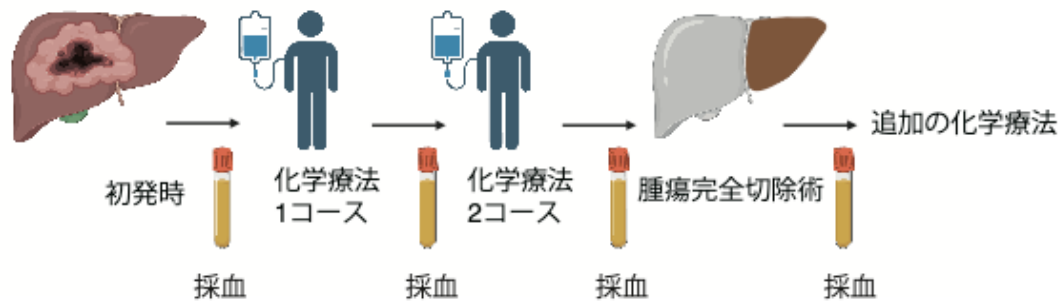


図2. 全ゲノムシーケンスではUESLのみTP53の変異が検出されました。また、UESLとMHLの混在した腫瘍を用いた空間トランスクリプトーム解析では、MHLからUESLへの空間・時間的な連続性が認められ、UESLはMHLより発症する可能性が示唆されました。

染色体の一部または全体が欠損する状態 (loss of heterozygosity; LOH)

染色体の一部または全体が2本とも片親由来となる状態 (copy-neutral LOH ; cn-LOH)

各段階で採血を行い、腫瘍の状態を追跡する解析（リキッドバイオプシー）



血漿中の miR-517a 量

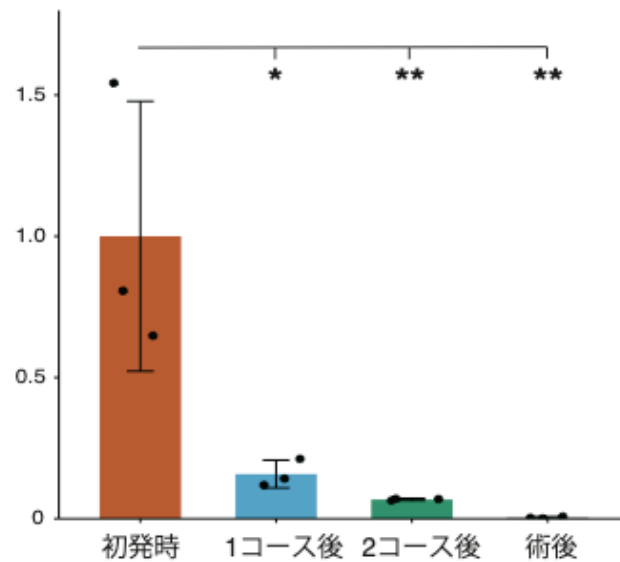


図 3. 採血により得られた血漿を用いて、UESL の指標となる miR-517a は、治療が進むにつれて減少し、治療効果を反映していることが分かりました。