

【目的】多くの肝芽腫患者はシスプラチン (CDDP) を 1st ラインとした術前・術後化学療法を施行される。約 20% の患者で術前化学療法に抵抗性を持ち、予後は不良となる。しかし、中には術前化学療法に感受性があっても術後化学療法中に早期再発がみられる患者もいる。我々は、それらの症例において術前化学療法後にも少数の化学療法抵抗性細胞が残存していると考えた。最近の研究では、DNA 高メチル化と肝芽腫の進展が報告されている。本研究では、DNA 高メチル化が CDDP 抵抗性に関与するか、また、術後化学療法に CDDP を行う指標となり得るかを検討した。

【方法】43 症例の肝芽腫切除検体より DNA を抽出した。そのうち、CDDP 感受性の 6 例および抵抗性の 5 例を含む 11 例に対しゲノムワイドメチル化アレイ解析を施行した。我々はまた、肝芽腫細胞株である HuH6 を用いて CDDP 耐性株を作製後、HuH6 野生株と耐性株を用いて cDNA マイクロアレイ解析を施行した。これらのアレイデータより統計学的に CDDP 耐性と最も関連のある遺伝子を抽出した。バイサルファイトパイロシークエンシング法を用いて、術前化学療法に抵抗性のあった 38 症例に対し、抽出した遺伝子のメチル化率を計測した。メチル化率と臨床データの比較を行った。

【結果】*CSF3R* が CDDP 耐性に最も関連する遺伝子であった。バイサルファイトパイロシークエンシング法でも、*CSF3R* は CDDP 抵抗性群で有意に高メチル化していた。術前化学療法感受性の 38 症例でも、*CSF3R* 高メチル化群は低メチル化群と比較し有意に早期再発を認めた。また、高メチル化群の再発曲線は、術前化学療法抵抗性群と相似していた。

術後再発曲線

