

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

中枢神経系悪性リンパ腫に対する体細胞超変異異常を標的とした治療法の創出

研究代表者 立石健祐¹⁾
研究分担者 森田学²⁾, 中津史³⁾

- 1) 横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学
- 2) 新潟大学脳研究所 脳神経疾患先端治療研究部門
- 3) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野

研究要旨

PCNSL に高頻度に認められる異常体細胞超変異遺伝子の機能異常が、疾患病態にどのような影響を及ぼしているか、患者検体と同一患者由来の patient-derived xenograft (PDX) ペアモデルを用いて検証する。これにより異常体細胞超変異に関連する遺伝子異常を新たな PCNSL 疾患標的として確立し、新たな治療戦略開発へと展開・発展させることを研究目的としている。脳研究所との共同研究による初期検討の結果、全エクソン解析の結果は大部分の変異が患者—PDX 間で継代されることから、腫瘍形成に重要な役割を果たす遺伝子変異である可能性が示唆された。こちらの仮説を立証するためには細胞実験などが必要であり、次年度以降に検証を進める予定とした。

A. 研究目的

中枢神経系原発悪性リンパ腫 (Primary central nervous system lymphoma, PCNSL) は中枢神経系に限局して発生する悪性リンパ腫である。現在の治療は、生検術後の化学療法が第一選択として行われるものの、平均予後は 2–4 年、5 年生存割合は 40%程度と不良である。PCNSL は高齢者に多いことから、本邦において近年特に増加傾向にある。このことから PCNSL に対しては新たな治療法の開発は重要課題である。本研究では PCNSL に高頻度に認められる異常体細胞超変異遺伝子の機能異常が疾患病態にどのような影響を及ぼしているか、患者検体と同一患者由来の patient-derived xenograft (PDX) ペアモデルを用いて検証する。これにより異常体細胞超変異に関連する遺伝子異常を新たな

PCNSL 疾患標的として確立し、新たな治療戦略開発へと展開・発展させることを研究目的とする。

B. 研究方法

本研究では横浜市立大学及び共同研究機関における人を対象とする生命科学・医学系研究倫理委員会: タイトル; 脳腫瘍のバイオマーカーの探索と標的治療開発に向けた遺伝子解析及びヒト由来脳腫瘍細胞株を用いた前臨床研究, A17113006, 更新承認日令和 5 年 2 月 2 日、タイトル; 脳脊髄腫瘍に対する病態解明、治療法の検証、及び予後因子の解明に関する後ろ向き前向き研究 (IRB no. B190700012, 承認日令和元年 7 月 18 日)、及び横浜市立大学動物実験委員会承認 (IRB no. FA22-011, 承認日令和 4 年 4 月 1 日)、遺伝子組換え生物等の第二種使用等拡散防止措置 (no. F-D-21-30, 承認日令和 3 年

3月31日)に基づいた研究計画を遵守している。本研究では研究代表者が独自に樹立した PCNSL—PDX モデルを活用した。PCNSL—PDX モデルとは、PCNSL 患者から取得した腫瘍細胞を SCID マウスに移植することで少量の検体(細胞)を増やすことが可能な技術で、PDX 検体は患者検体と極めて類似した表現型を呈し、臨床像を高いレベルで模倣するモデル評価系として確立されている。これを用いて本年度の検討を行った。

C. 研究結果

研究項目: PCNSL—PDX モデルを用いた異常体細胞超変異の意義の解明

患者検体及び同検体由来の PDX 検体のペアモデルを用いて全エクソン解析を行った。脳研究所にて解析を行い、大多数の PIM1 や OSBPL10 変異は患者検体と PDX 間で一致を認めた。興味深いことに OSBPL10 変異は exon1 に集中しており、同領域の変異が腫瘍形成や進展に関与している可能性が示唆された。現在大規模データの解析、figure 作成を進めている。

D. 考察

本研究の仮説は体細胞異常超変異が PCNSL の治療標的となりうるとしたものである。全エクソン解析の結果は大部分の変異が患者—PDX 間で継代されることから、腫瘍形成に重要な役割を果たす遺伝子変異である可能性が示唆された。こちらの仮説を立証するためには細胞実験などが必要であり、次年度以降に検証を進める予定とした。

E. 結論

異常体細胞超変異は PCNSL に対する有力な治療標的である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表 (立石健祐. PCNSL に対するベレキシブルの治療効果と動物モデルを用いた研究概要. 第3回 PCNSL Web conference in Kanagawa (Online). 2024.4.

1. 立石健祐. 患者由来脳腫瘍モデルを基軸としたトランスレーショナル研究. 第41回日本脳腫瘍学会学術総会(会長特別企画). 2023.12. 新潟.
2. Kensuke Tateishi. Intraoperative integrated diagnostic system for malignant brain tumors to develop future personalized therapy. Brain Tumor Translational Research Mini-Symposium in Niigata 2023 (Symposium). 2023.12. Niigata.
3. 立石健祐, 三宅勇平, 本間博邦, 大島聡人, 林貴啓, 笹目丈, 中村大志, 高山裕太郎, 園田真樹, 池谷直樹, 末永潤, 山本哲哉: 悪性脳腫瘍に対する臨床と基礎研究の統合プラットフォーム. 第82回日本脳神経外科学会学術総会(シンポジウム). 2023.10. 横浜.
4. 立石健祐, 三宅勇平, 本間博邦, 大島聡人, 林貴啓, 高山裕太郎, 園田真樹, 末永潤, 山本哲哉: 悪性脳腫瘍に対する臨床と基礎研究の統合プラットフォーム. 第28回日本脳腫瘍の外科学会(シンポジウム). 2023.9. 長崎.
5. Kensuke Tateishi: Translational Research to conquer malignant brain tumor using in vivo models. Japanese Cancer Associations. Symposium. 2023.9. Yokohama.
6. Kensuke Tateishi: Translational Research Platform for malignant brain tumors. NUS-KCS conference. Symposium. 2023.9. Singapore.
7. 立石健祐, 本間博邦, 三宅勇平, 山本哲哉: 中枢神経原発悪性リンパ腫モデル作成から見た腫瘍進展機序. (シンポジウム) 2023.8. 宮崎.
8. 立石健祐: 脳腫瘍診療と研究の一体化を目指したアプローチ-optune 治療も踏まえて-. 福浦脳腫瘍セミナー2023(教育講演). 2023.8. 横浜.
9. 立石健祐: 臨床と研究の融合化から見えるもの-脳腫瘍克服に向けたトランスレーショナル研究の実際-若手脳外科医のための web セミナー in 香川.(特別講演). 2023.6. 高松.

10. 立石健祐: 悪性脳腫瘍に対する個別化医療を見据えたトランスレーショナル研究. 藤田医科大学 2023 年度第 1 回医学講演 (特別講演). 2023.6. 名古屋.
 11. 立石健祐: Primary CNS Lymphoma の患者由来モデルと分子遺伝学的特徴 JSNO2022 アンコール企画 (特別講演). 2023.6. Web 形式
 12. 立石健祐: 悪性脳腫瘍に対する多角的治療戦略 -髄液漏対策も含めて- 第 43 回日本脳神経外科学会コンgres (ランチョンセミナー). 2023.5. 大阪.
 13. 立石健祐: Clinical and preclinical models for uncovering pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. 第 41 回日本脳腫瘍病理学会(ランチョンセミナー). 2023.5. 東京.
 14. 立石健祐: トランスレーショナル研究を介した悪性脳腫瘍に対する個別化医療. 第 6 回熊本横浜神戸交流会. 2023.3. (online 講演)
 15. 立石健祐: 悪性脳腫瘍に対する個別化医療と治療開発を見据えたトランスレーショナル研究. 第 55 回東北脳腫瘍研究会 (特別講演). 2023.3. 仙台.
 16. 立石健祐:ゲノム異常と分子生物学的機序の解析を通じた悪性脳腫瘍に対する個別化医療. GTP workshop in Tokyo (シンポジウム). 2023.2. 東京.
 17. 立石健祐: 悪性脳腫瘍治療開発を見据えたトランスレーショナル研究. 脳神経外科 Leaders Conference (特別講演). 2023.2. 名古屋.
 18. 立石健祐:ゲノム異常と分子生物学的機序の解析を通じた悪性脳腫瘍に対する個別化医療. 脳腫瘍 Total Care Seminar (講演). 2023.2. 東京.
 19. 立石健祐: 臨床と前臨床モデルからみる中枢神経系悪性リンパ腫の病態と治療 -脳腫瘍関連てんかんの病態を交えて-. 第 25 回 脳神経外科疾患の臨床と病理の joint conference (臨床講演). 2023.2. Web 開催
 20. 立石健祐: 臨床と前臨床モデルからみる中枢神経系悪性リンパ腫の病態と治療. 脳腫瘍セミナー-in 静岡 (特別講演). 2023.1, 浜松
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
発明名称: 脳悪性リンパ腫細胞バンク
出願番号: 特願 2020-174066
出願人: 横浜市立大学
発明者: 立石健祐