

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<sup>1)</sup>  
研究分担者 棗田学<sup>2)</sup>, 中津史<sup>3)</sup>

- 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) 新潟大学大学院医学研究科 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。OSBPL 変異は全体の 30%超で認められた。非常に興味深いことに 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

1. Gupta M, Bradley J, Massaad E, Burns E, Georgantas NZ, Maron G, Batten J, Gallagher A, Thierauf J, Nayyar N, et al. Rapid Tumor DNA Analysis of Cerebrospinal Fluid Accelerates Treatment of Central Nervous System Lymphoma. *Blood*. 2024. doi: 10.1182/blood.2024023832
2. Yang H, Xun Y, Ke C, Tateishi K, You H. Extranodal lymphoma: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Mol Biomed*. 2023;4:29. doi: 10.1186/s43556-023-00141-3
3. Wu D, Liu D, Tateishi K, Qi F, Yang F, Ke C, You H. Understanding the molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma by experimental animal models. *J Cell Physiol*. 2023. doi: 10.1002/jcp.31107

### 2. 学会発表

1. 立石健祐. 患者由来モデルを基軸とした悪性脳腫瘍に対するトランスレーショナル研究. 第 97 回日本生化学学会(シンポジウム), 2024.11, 横浜.
2. 立石健祐, 本間博邦, 大島聡人, 中村大志, 三宅勇平, 池谷直樹, 園田真樹, 高山裕太郎, 矢澤理, 岡千紘, 谷原茉莉子, 山本哲哉. 臨床・研究・教育の一体化を見据えた脳腫瘍トランスレーショナル研究システム作り. 第 83 回日本脳神経外科学会学術総会. 2024.10. 横浜.
3. 立石健祐. 患者由来モデルを基軸とした悪性脳腫瘍に対するトランスレーショナル研究. 日本患者がん由来モデル学会 2024 (招待講演). 2024.8. 東京.
4. 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.

### 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: 特許第 7521799 号

出願人:横浜市立大学

発明者:立石健祐