

2025年1月23日

報道機関 各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新潟大学

## 髄液中の DNA から 脳幹部神経膠腫の髄膜播種診断に成功

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野の渋間啓非常勤講師、大石誠教授、同研究所脳神経疾患先端治療研究部門の棗田学特任准教授らの研究グループは、同研究所病理学分野の柿田明美教授、同大学大学院医歯学総合研究科法医学分野の小山哲秀助教らとの共同研究で、脳幹部神経膠腫の髄液中 cell free DNA (※1) から H3K27M 変異を同定することで、髄膜播種の診断に成功しました。脳幹部神経膠腫は脳幹に発生し、その局在から手術や生検術が困難であり、予後不良とされる小児悪性脳腫瘍です。

血液、尿や脳腫瘍では髄液より微量な壊れた腫瘍 DNA を同定することで、脳腫瘍や癌の診断を行う診断技術をリキッドバイオプシーといいます。本研究グループは 2019 年に日本で初めて脳腫瘍患者のリキッドバイオプシーに成功しました。リキッドバイオプシーの中でも、感度・特異度ともに極めて高い、cell free DNA の同定法を確立しました。中枢神経系原発悪性リンパ腫においては、髄液中 cell free DNA における MYD88L265P 変異の同定は、腫瘍 DNA 中の変異の有無と 100%一致しました。それは、中枢神経系原発悪性リンパ腫は腫瘍細胞の増殖が速く、細胞死（アポトーシス）が頻繁に起きているために髄液中に cell free DNA が豊富にあるからです。しかしながら、脳幹部神経膠腫は、その局在より予後は極めて不良であるものの大脳の悪性神経膠腫と比べて細胞増殖はゆっくりであり、細胞死があまり頻繁に起きておらず、髄液中 cell free DNA における H3K27M 遺伝子変異量は少ないことがわかりました。

### 【本研究成果のポイント】

- 脳幹部神経膠腫を含むびまん性正中膠腫患者の髄液 cell free DNA から H3K27M 変異を同定することに成功しました。
- H3K27M 変異を同定できた症例の多くは既に髄膜播種をきたしていた。2 例では、H3K27M 変異を同定後に比較的早期に髄膜播種をきたし、髄膜播種を早期に診断する有用な方法であると考えられました。
- 1 例では髄膜播種の治療により長期的に播種病変を抑えることができました。髄膜播種の早期診断、早期治療により、脳幹部神経膠腫の予後が改善することが期待されます。



興味深いことに、22 症例中 2 例で、臨床的に髄膜播種の兆候が全くないのに、初発時に変異ドロップレットを複数検出しました。その 2 例とも、その後、半年以内の経過で広範な脊髄播種を認めました（図 2）。つまり、現在用いられる頭部造影 MRI や脊髄造影 MRI、髄液細胞診などの検査と比べて、リキッドバイオプシーは脳幹部神経膠腫における髄膜播種を早期に診断できる可能性が示唆されました。今後の検証が望まれます。

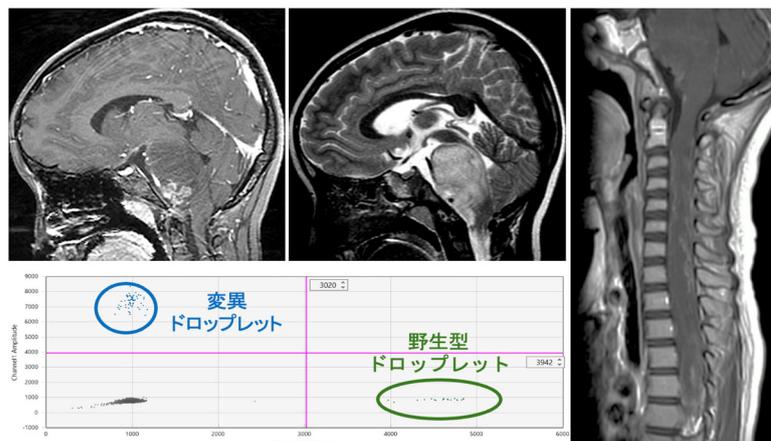


図 2. 早期播種した症例。腰椎穿刺で採取した髄液から変異ドロップレットが検出された。

脳幹部神経膠腫における髄膜播種の治療は困難であり、極めて予後不良です。しかしながら、1 例では、髄膜播種をきたした際に播種病変に対して放射線治療や抗がん剤の髄注療法、播種病変の摘出術を行うことで播種病変が制御でき、髄膜播種の診断から約 1.5 年間、制御可能であった症例も見受けられました（図 3）。つまり、今後、リキッドバイオプシーにより脳幹部神経膠腫における髄膜播種の早期診断を行うことで早期に治療を開始し、予後改善に繋がる可能性が示唆されました。

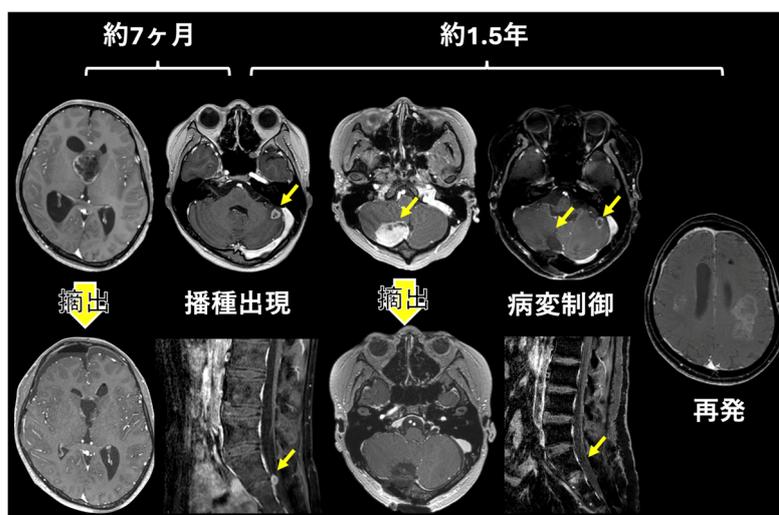


図 3. 播種病変に対する治療が奏効した 1 例

### III. 今後の展開

前述しましたとおり、現在、世界中で H3K27M 変異を有する脳幹部神経膠腫の研究が行われ、幾つか期待できる治療法が開発されつつある。一方で、脳幹部神経膠腫の生検は術中出血などの合併症が重篤となりうるため、広く行われていません。本研究で検証した方法では、脳幹部神経膠腫の診断および髄膜播種の早期診断が可能となりました。また、ストレックチューブというリキッドバイオプシー用のチューブを用いることで、cell free DNA が劣化せずに輸送することができます。既に本研究グループは国内複数の施設から髄液を受けて、解析を行っています。今後は、H3K27M の髄液診断から、治験などに参加できる方法を模索していく予定です。

### IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 1 月 9 日、科学誌「Pediatric Blood and Cancer」のオンライン版に掲載されました。

【論文タイトル】 Diagnosis of Leptomeningeal Disease in Diffuse Midline Gliomas by Detection of H3F3A K27M Mutation in Circulating Tumor DNA of Cerebrospinal Fluid

【著者】 Shibuma S, On J, Natsumeda M, Koyama A, Takahashi H, Watanabe J, Mitobe M, Nakata S, Tanaka Y, Tsukamoto Y, Okada M, Yoshimura J, Tada M, Shimizu H, Oya S, Murai J, Okamoto K, Kawashima H, Kakita A, Oishi M

【doi】 10.1002/pbc.31535

### V. 謝辞

本研究は日本学術振興会、科学研究費助成事業の支援を受けて行われました。

#### 【用語解説】

(※1) cell free DNA：壊れた細胞に由来し、血液や髄液などの体液中に遊離した DNA のこと。

(※2) 水頭症：髄液の通り道が狭くなるか吸収が悪くなることにより、脳室の中に髄液が溜まり、様々な症状を呈する病気。

(※3) 脳室-腹腔シャント術：脳室の中に溜まった髄液を、皮下を通して腹腔まで流し、吸収を促す手術。

(※4) ドロップレット・デジタル PCR：ドロップレット（油滴の）中で PCR 反応（DNA を増やす反応）を行うことで微量な変異 DNA が検出できる高感度 PCR の方法。

(※5) H3K27M 変異ドロップレット（油滴）：遺伝子変異が検出されたドロップレット（油滴）。

#### 本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所脳神経疾患先端治療研究部門

特任准教授 棗田 学（なつめだ まなぶ）

TEL：025-227-0653

E-mail：natsumeda@bri.niigata-u.ac.jp