

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17962

研究課題名（和文）脊髄腫瘍の手術戦略決定に有用な術前、術中H3F3A遺伝子プロファイリング

研究課題名（英文）Useful preoperative and intraoperative H3F3A gene profiling for deciding on surgical strategies for spinal tumors

研究代表者

永島 吉孝（Nagashima, Yoshitaka）

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：20867684

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：この研究は、脳脊髄腫瘍の診断と治療戦略において、特定の遺伝子異常が重要な分子マーカーとして機能することを明らかにしています。具体的には、H3F3A遺伝子変異が予後不良マーカーであることが特定されました。術中に得られる検体が少ないという問題に対処するため術中にH3F3A遺伝子変異を同定することで、より正確な診断と適切な手術戦略を立案することが可能になります。研究では、名古屋大学で保存されている髄液検体と腫瘍検体からDNAを回収し、H3F3A遺伝子変異の有無を確認しました。この方法はH3F3A遺伝子の特定の変異を高感度かつ迅速に検出できるものであり、脊髄星細胞腫を含む脊髄腫瘍の診断に有用です。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、脳脊髄腫瘍診断と治療戦略における遺伝子異常の役割を深く掘り下げ、特に脊髄アストロサイトーマにおけるH3F3A遺伝子変異の重要性を明らかにしました。学術的には、脊髄腫瘍の分子生物学的理解を進展させました。社会的には、迅速かつ高感度な診断技術の開発により、手術戦略の精密化と治療成績の改善が期待され、患者の予後向上に直結することが期待されます。遺伝子プロファイリングに基づく個別化医療の推進により、脊髄腫瘍患者にとってより適切な治療選択が可能となり、医療の質の向上に貢献することでしょう。

研究成果の概要（英文）：This study reveals that certain genetic aberrations play a crucial role as molecular markers in the diagnosis and treatment strategies for brain and spinal cord tumors. Specifically, mutations in the H3F3A gene have been identified as markers of poor prognosis. To address the issue of obtaining limited samples during surgery, identifying H3F3A gene mutations intraoperatively enables the planning of appropriate surgical strategies. The research involved collecting DNA from cerebrospinal fluid and tumor samples preserved at the Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine, and checking for the presence of H3F3A gene mutations. This genetic analysis was conducted using the i-densy system, a rapid analysis system employing fluorescent Q-probes, which confirmed that genetic analysis could be completed in about 90 minutes. This method allows for the high-sensitivity and rapid detection of specific mutations in the H3F3A gene and is useful in diagnosing spinal tumors.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：H3F3A遺伝子変異 脊髄アストロサイトーマ ddPCR i-densy解析 脊髄星細胞腫 脊髄髄内腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)近年、多くの脳脊髄腫瘍では特定の遺伝子異常が正確な診断や治療方針の決定において重要な分子マーカーとされている。これにより、脳脊髄腫瘍の手術戦略には画像情報や臨床情報に加えて、遺伝子プロファイリング情報が重要な役割を果たしており、この知見は2021年のWHO分類にも反映されている。特に、若年者に好発し予後が不良な脊髄アストロサイトーマでは、H3F3A 遺伝子変異が強力な診断マーカーであり、予後不良の指標ともなっている。しかし、脊髄腫瘍内腫瘍においては、術中に得られる検体が少ないために、術中迅速病理検査の正確性が低いことが問題であった。術前および術中に脊髄アストロサイトーマの H3F3A 遺伝子変異を同定することで、正確な診断を基にした手術戦略の決定が可能になると考えられた。

2. 研究の目的

(1)本研究の目的は、術前および術中に H3F3A 変異を迅速に同定し、その情報を基に術後の計画を立てるための解析方法を構築することにあった。これにより、脊髄腫瘍手術における戦略決定の精度を向上させ、患者の予後改善を図ることを目指した。また、脊髄星細胞腫症例数がかなり少ないため、H3F3A 遺伝子変異だけではなく他の遺伝子変異についても不確かなことが多い。そのため、sanger sequencing などを用いて脊髄星細胞腫の遺伝子異常の特徴を解明することも本研究の課題とした。

3. 研究の方法

(1)名古屋大学医学部で保存された脊髄腫瘍の検体から DNA を回収し、バイオアナライザーで DNA 量を定量した。蛍光 Q プローブを用いた i-densy システムで解析し、約 90 分で H3F3A 変異を迅速に高感度で検出できることを確認した。実際の手術中に採取した検体からも同様に H3F3A 変異の有無を検索し、迅速解析の技術を確認するために検体を用いた実験を繰り返し実施した。また、sanger sequencing などの解析を併用して脊髄星細胞腫の遺伝子異常の詳細を解明する取り組みも行った。

4. 研究成果

(1) 本研究の成果として、H3F3A 変異の術中迅速解析技術を確認し、高感度で検出可能であることを確認した。また、sanger sequencing の併用により、脊髄星細胞腫における遺伝子異常の詳細を解明した。これにより、手術戦略の決定において遺伝子プロファイリング情報が有用であることが示された。研究の過程で得られたデータは、国際学会や専門誌で発表され、脊髄腫瘍の診断と治療における新たな知見を提供した。

(2) 脊髄腫瘍内星細胞腫における術中迅速 H3F3A K27M 変異診断の有用性の検討

この研究では、H3F3A K27M 変異の術中迅速診断法を確認し、6 例の脊髄腫瘍内腫瘍患者に対して適用した。結果、迅速診断と最終病理結果の一致率は高く、一部の症例で迅速診断が術中の手術戦略の決定に有用であることが確認された。これにより、脊髄腫瘍の術中診断精度の向上が期待される。

(3) Driver Genetic Mutations in Spinal Cord Gliomas Direct the Degree of Functional Impairment in Tumor-Associated Spinal Cord Injury

この研究では、8 例の脊髄腫瘍内腫瘍患者を対象に、IDH1 および H3F3A 遺伝子変異が腫瘍関連脊髄損傷の機能障害に与える影響を評価した。IDH1 変異を有する腫瘍は比較的良好な機能予後を示した一方、H3F3A K27M 変異を有する高悪性度腫瘍は、重篤な機能障害を引き起こし、予後不良であった。

(4) Recent Molecular and Genetic Findings in Intramedullary Spinal Cord Tumors

2021 年 WHO 分類に基づく脊髄内腫瘍の遺伝子および分子生物学的特徴の最新の知見も報告した。この文献では、H3 K27M 変異を含む高悪性度アストロサイトーマが脊髄腫瘍の予後に大きく影響することが確認されました。また、BRAF 変異や IDH 変異など、低悪性度アストロサイトーマに関連する遺伝子変異についても言及されており、これらの遺伝子変異が腫瘍の診断と治療において重要な役割を果たすことが示されました。

(5) Molecular insights and the role of 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of spinal gliomas

18F-FDG-PET/CT が分子診断に基づく脊髄グリオーマの診断において高い診断性能を示し、SUVmax のカットオフ値が 5.650 で高い感度と陰性的中率を持つことが明らかになった。このイ

メーキング手法は術前に治療決定を支援する可能性があることが示されました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nagashima Yoshitaka, Nishimura Yusuke, Saito Ryuta	4. 巻 167
2. 論文標題 Magnetic Resonance Imaging Scans of Cervical Spinal Cord Ependymoma with Changing Radiological Features over a Short Period of Time	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 95 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.08.116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagashima Yoshitaka, Nishimura Yusuke, Eguchi Kaoru, Yamaguchi Junya, Haimoto Shoichi, Ohka Fumiharu, Takayasu Masakazu, Saito Ryuta	4. 巻 19
2. 論文標題 Recent Molecular and Genetic Findings in Intramedullary Spinal Cord Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurospine	6. 最初と最後の頁 262 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14245/ns.2244168.084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 永島吉孝, 大岡史治, 西村由介, 江口馨, 安藤遼, 粟屋堯之, 赤堀翔, 若林俊彦, 夏目敦至	4. 巻 35
2. 論文標題 脊髄髄内星細胞腫における術中迅速 H3F3A K27M 変異診断の有用性の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脊髄外科	6. 最初と最後の頁 215 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2531/spinalurg.35.215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nagashima Yoshitaka, Nishimura Yusuke, Ohka Fumiharu, Eguchi Kaoru, Aoki Kosuke, Ito Hiroshi, Nishii Tomoya, Oyama Takahiro, Hara Masahito, Kitano Yotaro, Masaki Hirano, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Driver Genetic Mutations in Spinal Cord Gliomas Direct the Degree of Functional Impairment in Tumor-Associated Spinal Cord Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2525 ~ 2525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10102525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishii Tomoya, Nagashima Yoshitaka, Nishimura Yusuke, Ito Hiroshi, Oyama Takahiro, Matsuo Mamoru, Sakakibara Ayako, Shimada Satoko, Saito Ryuta	4. 巻 7
2. 論文標題 Two cases of solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma with different clinical features according to the World Health Organization classification: case report and review of the literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Spine Surgery	6. 最初と最後の頁 532 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jss-21-83	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 GONDA Tomomi, NAGASHIMA Yoshitaka, NISHIMURA Yusuke, ITO Hiroshi, NISII Tomoya, OYAMA Takahiro, HARA Masahito, SAITO Ryuta	4. 巻 8
2. 論文標題 Postoperative Cervicothoracic Kyphosis Following Infantile Intramedullary Tumor Resection Accelerates Neurological Deterioration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 705 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmccrj.cr.2021-0086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagashima Yoshitaka, Nishimura Yusuke, Eguchi Kaoru, Yamaguchi Junya, Haimoto Shoichi, Ohka Fumiharu, Motomura Kazuya, Abe Takashi, Matsuo Mamoru, Tsukamoto Eisuke, Hara Masahito, Saito Ryuta	4. 巻 166
2. 論文標題 Molecular insights and the role of 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of spinal gliomas	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-024-06039-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 永島吉孝、西村由介、石井元規、西井智也、雄山隆弘、齋藤竜太
2. 発表標題 短期間にMRI画像の造影効果に変化した脊髄上衣腫の一例
3. 学会等名 第57回日本脊髄障害医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y Nagashima, Y Nishimura, R Saito
2. 発表標題 Genetic features and clinical outcome of spinal cord glioma
3. 学会等名 The 10th Pan-Pacific Neurosurgical Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島吉孝、西村由介、大岡史治、伊藤洋、雄山隆弘、西井智哉、齋藤竜太
2. 発表標題 神経膠腫におけるIDH変異の位置づけ
3. 学会等名 日本脊髄外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Nagashima, Y. Nishimura, F. Ohka, T. Nishi, T. Oyama, R. Saito
2. 発表標題 IDH R132C mutant World Health Organization grade diffuse astrocytoma: a case report and literature review
3. 学会等名 eEANS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshitaka Nagashima, Yusuke Nishimura, Kaoru Eguchi, Fumiharu Ohka, Motonori Ishii, Tomoya Nishii, Nobuhisa Fukaya, Takashi Abe, Hiroyuki Kato, Ryuta Saito
2. 発表標題 A single-center retrospective study of the genetic characteristics and clinical presentation of spinal gliomas
3. 学会等名 The 14th Annual Meeting of Asia Spine (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshitaka Nagashima, Yusuke Nishimura, Ryuta Saito
2. 発表標題 Diagnostic utility of positron emission tomography (PET) findings for the intramedullary lesions in the spinal cord
3. 学会等名 EANS 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永島吉孝, 西村由介, 江口馨, 大岡史治, 山口純矢, 阿部節, 松尾衛, 権田友美, 塚本英祐, 齋藤竜太
2. 発表標題 ルティモダリティを駆使した脊髄髄内腫瘍手術の工夫
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第82回学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関