

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：12301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20953

研究課題名（和文）SLFN11は髄芽腫治療の層別化における新規バイオマーカーとなるか

研究課題名（英文）Does SLFN11 stratify medulloblastomas to determine the appropriate treatment intensity?

研究代表者

中田 聡 (Nakata, Satoshi)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10817191

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は髄芽腫において、1) SLFN11が単独で、既存の33の予後予測因子を大幅に上回る予後予測能を有すること、2) WNT signaling pathwayの活性化を伴う予後良好な一群で特に強い発現が見られること、の2点を、データベースの網羅的解析及び多施設からの新規検体の解析を通して示した。また、患者由来細胞株、同所性異種移植モデルを用いた実験から、3) SLFN11の強制発現/ノックアウトがそれぞれDNA障害型抗がん剤への感受性を上昇/低下させること、4) HDAC阻害剤によるSLFN11アップレギュレーションがDNA障害型抗がん剤への感受性を上昇させること、の2点を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は髄芽腫の実臨床において大きなインパクトがあるものと考えられる。SLFN11発現量は免疫染色で精度良く評価可能であり、今後は個々の髄芽腫症例で術後早期に化学療法の感受性を予測することができる。その上で、SLFN11陽性の化学療法感受例に対しては照射線量を減量し晩期合併症を軽減、SLFN11陰性の化学療法抵抗例に対してはHDAC阻害剤を併用することでDNA傷害型抗がん剤治療への感受性を回復させる、という新たな戦略をとることが可能となる。

研究成果の概要（英文）：We have shown in medulloblastoma through comprehensive database analysis and analysis of new samples from multiple centers that 1) SLFN11 alone has prognostic value significantly exceeding 33 existing prognostic factors, and 2) its expression is particularly strong in a group of patients with good prognosis with activation of the WNT signaling pathway. In addition, experiments using patient-derived cell lines and orthotopic xenograft models showed that 3) forced expression or knockout of SLFN11 increases or decreases sensitivity to DNA-disrupting anticancer drugs, respectively, and 4) upregulation of SLFN11 by HDAC inhibitors increases sensitivity to DNA-disrupting anticancer drugs. upregulation of SLFN11 by HDAC inhibitors increases sensitivity to DNA-disrupting anticancer drugs.

研究分野：悪性脳腫瘍

キーワード：髄芽腫

1. 研究開始当初の背景

髄芽腫は小児の小脳に好発する悪性脳腫瘍である。全脳全脊髄照射と大量化学療法を組み合わせ、5年生存率は70-85%程度まで改善してきたが、治療関連の認知機能低下、二次癌の発生が、長期生存者で問題となる。予後不良例を救済する新規治療戦略、予後良好例への適切な治療強度の選択が、同時に求められている。稀な疾患であり、一施設での症例数は限られるため、これまで研究の進展が遅れていた。近年、Schlafen (SLFN) ファミリーのメンバーの1つ、SLFN11がDNA傷害型抗がん剤の感受性増強因子として、注目されており、脳腫瘍における知見の集積が求められていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、髄芽腫でのSLFN11発現とDNA傷害薬に対する感受性の相関を調べ、バイオマーカーとして確立することである。さらにSLFN11が低発現で従来のDNA傷害治療に抵抗性を示す症例を、SLFN11発現を上昇、もしくは代替経路を阻害することで救済したいと考えた。

3. 研究の方法

3つの実験計画(A)から(C)を行った。

(A) 過去の髄芽腫手術症例においてSLFN11発現量が予後と相関したかを検証する。

まず過去の大規模臨床研究におけるRNA-seqデータ、長期予後データを解析した。SLFN11の発現量を抽出し、予後との相関をKaplan-Meier法を用いて検証した。

(B) *in vitro*, *in vivo*の髄芽腫モデル、髄芽腫幹細胞モデルでSLFN11の強制発現がDNA傷害薬への反応を増加させ、腫瘍増大を抑制するかを検証する。

髄芽腫細胞株にコンストラクトを導入しSLFN11を強制発現させ、シスプラチンなど複数のDNA傷害薬への感受性の変化を評価した。さらにヌードマウスの小脳に移植し、同所性異種移植モデルを作成、DNA傷害薬による治療を行い、感受性を比較した。

(C) SLFN11低発現の髄芽腫モデルにおいて新規標的治療がDNA傷害薬への反応性を回復させるかを検証する。

SLFN11低発現の細胞株に対し、HDAC阻害薬、またはATR阻害薬と、DNA傷害薬との複合治療を行った際の感受性を評価した。Synergy scoreを計算し、上位の組み合わせについて、同所性異種移植モデルでも評価を行った。

4. 研究成果

まずはじめに髄芽腫の公開データベースを解析し、2万以上の遺伝子よりSLFN11は予後との相関がとても強い(上位1%)ことを発見した。続いて、高発現、中発現、低発現の3群に分けたところ、今まで報告されている髄芽腫の予後因子34因子の中で、SLFN11で最も良く予後の3群が分かれることを明らかにした。次に髄芽腫の分子分類の4群でSLFN11のmRNA発現を比較すると、最も予後良好であるWNT群の多くの症例でSLFN11は高発現し、2番目に予後良好であるSHH群の一部の症例がSLFN11高発現、予後不良であるGroup 3、Group 4ではSLFN11が低発現であることが判明した(図1)。

次に髄芽腫細胞株を用いてSLFN11発現およびシスプラチンに対する感受性を検証したところ、SLFN11を発現する髄芽腫細胞株(SLFN11(+))株でSLFN11をノックアウトすると、シスプラチンに対する感受性が低下した(図2左上)。

反対に、SLFN11を発現しない髄芽腫細胞株(SLFN11(-))株でSLFN11を過剰発現させるとシスプラチンに対する感受性は上昇した(図2右上)。さらにSLFN11の発現はプロモーター領域の中でも特定のDNAメチル化と逆相関しており、SLFN11(-)株にHDAC阻害剤を投与するとSLFN11発現を上昇させ(図2左下)シスプラチンとの相乗効果を示すことを示した。また、マウス頭蓋内移植モデルにおいても、SLFN11過剰発現細胞株ではSLFN11(-)株と比べてシスプラチンへの感受性が高いことを示した(図2右下)。

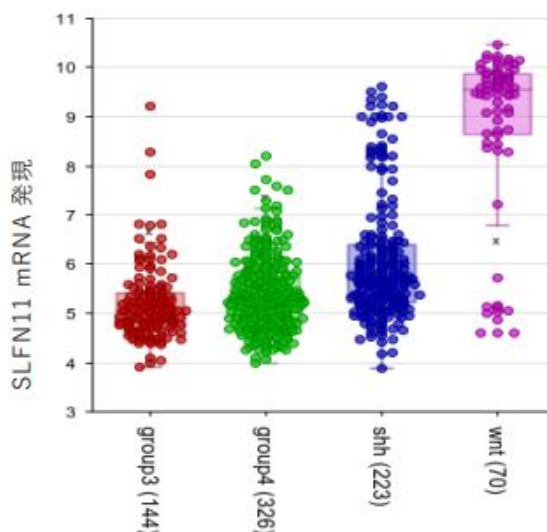


図1 髄芽腫4群のSLFN11発現

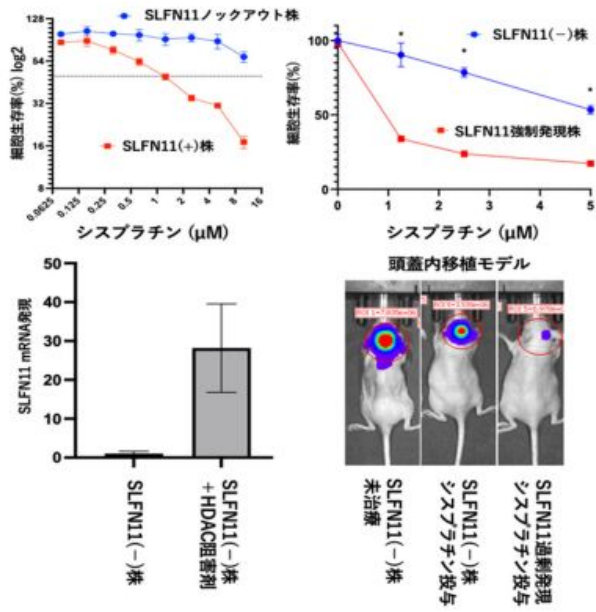


図2 SLFN11 発現と薬剤感受性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakata Satoshi, Murai Junko, Okada Masayasu, Takahashi Haruhiko, Findlay Tyler H, Malebranche Kristen, Fujii Yukihiro, Raabe Eric H, Eberhart Charles G, Natsumeda Manabu, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Epigenetic upregulation of Schlafen11 renders WNT- and SHH-activated medulloblastomas sensitive to cisplatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/neuonc/noac243	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

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中田 聡
2. 発表標題 Epigenetic upregulation of Schlafen11 renders WNT- and SHH-activated medulloblastomas sensitive to cisplatin
3. 学会等名 第12回国際神経放射線生物学会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中田 聡
2. 発表標題 髄芽腫におけるSLFN11発現および新たな治療戦略の検討
3. 学会等名 第40回脳腫瘍学会
4. 発表年 2022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
研究協力者	栗田 学 (Natsumeda Manabu)		
研究協力者	村井 純子 (Murai Junko)		

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