

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24023

研究課題名(和文) 神経線維腫症2型における腫瘍微小環境免疫ゲノム解析による腫瘍増大の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Analysis of immune microenvironment of NF2-related tumor

研究代表者

寺西 裕 (Teranishi, Yu)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50844635

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)：本研究では1)NF2に合併する腫瘍の臨床的腫瘍動態とgermline NF2 mutation statusの関係の解析、2)NF2に合併する腫瘍細胞とその周囲間質の相互シグナルおよび腫瘍免疫の解析を行った。1)の解析では、NF2変異allele頻度と神経鞘腫及び髄膜腫の関係が腫瘍によって異なることが明らかとなった(J Med Genet 2020)。

次に2)の解析ではNF2合併髄膜腫と孤発性NF2変異髄膜腫のbulk RNA seq、様々なin silico解析や免疫染色を行い、NF2合併髄膜腫においては孤発性NF2変異髄膜腫に対して免疫反応が亢進していることが新たにわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はNF2関連腫瘍である神経鞘腫と髄膜腫の発生機序が異なる可能性があること、また同じ髄膜腫であってもNF2関連髄膜腫と孤発性NF2変異髄膜腫では異なることを発見した。これは現在有効な根治治療薬が無いNF2においては新たな治療ターゲット探索研究の基盤となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study described 1) the correlation between variant allele frequency with NF2 mutation and NF2-related tumor behavior and 2) the evaluation of immune microenvironment of NF2-related meningioma, comparing with those of sporadic NF2 mutated meningiomas. Firstly, we found that the highly diverse phenotype of NF2 could be resulting from the extent of VAF in the NF2 variant within normal tissue DNA. Secondly, we found that NF2-related meningioma had different immune status from those of sporadic NF2 mutated meningiomas.

研究分野：脳神経外科

キーワード：神経線維腫症2型 髄膜腫 神経鞘腫 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経線維腫症 2 型(NF2)は脳腫瘍が多発する予後不良な遺伝性疾患で、現在でも根治治療が存在していない。NF2 遺伝子の生殖細胞変異により細胞増殖カスケードが抑制機能を失うことが原因とされている。このカスケードを標的にした既知の分子標的治療薬は根治的ではなく、よって NF2 腫瘍増大の分子基盤を解明や、新しい分子標的の探索が急務である。我々はこれまでに本邦で初めて NF2 に関する網羅的遺伝子解析を行い、非腫瘍細胞の NF2 変異、すなわち腫瘍微小環境が NF2 関連腫瘍の増大に強く影響している可能性を発見した。よって NF2 関連腫瘍内の細胞分画や微小環境の評価を通じ、腫瘍増大の分子基盤の解明することは、それに基づいた新たな治療ターゲットの創出の基盤となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究においては NF2 関連腫瘍微小環境の免疫ゲノム解析から、腫瘍増大の分子基盤を解明することである。具体的な目標は以下の通りです。

- 1) NF2 に合併する腫瘍の臨床的腫瘍動態と germline NF2 mutation status の関係の解析
- 2) NF2 に合併する腫瘍細胞とその周囲間質の相互シグナルおよび腫瘍免疫の解析を行った。

3. 研究の方法

- 1) NF2 に合併する腫瘍の臨床的腫瘍動態と germline NF2 mutation status の関係の解析
2000 年 1 月から 2017 年 12 月までに東京大学医学部附属病院で NF2 と診断された 75 名の患者を対象とした。患者からの同意取得後に採取及び抽出した末梢血 DNA 及び腫瘍 DNA(手術施行患者のみ)に対して、NF2 遺伝子に対するダイレクトシーケンス及び Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を行った。この解析で NF2 遺伝子 germline mutation や体細胞モザイクが検出されなかった例の末梢血 DNA、腫瘍 DNA、毛根及び口腔粘膜 DNA(新たに採取抽出)に対してターゲットアンプリコンシーケンスを行った。この遺伝子解析結果と NF2 関連腫瘍の腫瘍増大率との関連解析を行った。
- 2) NF2 に合併する腫瘍細胞とその周囲間質の相互シグナルおよび腫瘍免疫の解析
NF2 関連髄膜腫 13 検体と孤発性 NF2 変異髄膜腫 16 検体の bulk RNA seq を行い、腫瘍浸潤細胞の多寡の評価を CIBERSORTx, xCell, ESTIMATE, ssGSEA で行い、さらに GSRA, pathway analysis, network 解析、免疫組織学的解析を行った。また臨床的解析は NF2 患者 36 人 NF2 関連髄膜腫計 170 腫瘍と、孤発性 NF2 変異髄膜腫 152 腫瘍の腫瘍増大率、再発予後、腫瘍数、発生場所、病理学的所見の比較を行った。

4. 研究成果

- 1) NF2 に合併する腫瘍の臨床的腫瘍動態と germline NF2 mutation status の関係の解析
NF2 germline mutation が検出される NF2 患者と低頻度 NF2 変異が原因のモザイク NF2 患者では神経鞘腫及びその他の合併病変に関しては変異 allele 頻度と正の相関が見られたが、髄膜腫に関しては相関が見られなかった(J Med Genet 2020)。さらにモザイク NF2 患者の中では変異 allele 頻度と髄膜腫の腫瘍増大率は反比例していた(J Med Genet 2020)(図 1,2)。
- 2) NF2 に合併する腫瘍細胞とその周囲間質の相互シグナルおよび腫瘍免疫の解析

NF2 合併髄膜腫と孤発性 NF2 変異髄膜腫の bulk RNA seq を行い、比較解析を行った結果、NF2 合併髄膜腫においては孤発性 NF2 変異髄膜腫に対して免疫反応が亢進していることがわかった。さらに様々な in silico 解析や免疫染色を行い、特に dendritic cell 及び T cell を中心とした腫瘍免疫状態の亢進であることがわかった。臨床解析においては腫瘍増大率、腫瘍数、腫瘍体積、再発予後などの所見を比較し、NF2 関連髄膜腫は腫瘍数が多いにも関わらず腫瘍の悪性転化が有意に少ないことがわかった。これらの結果から NF2 関連髄膜腫における腫瘍免疫状態の亢進が孤発性 NF2 変異髄膜腫との臨床的な差を引き起こしている可能性が高いと示唆された(図3)。

図 1

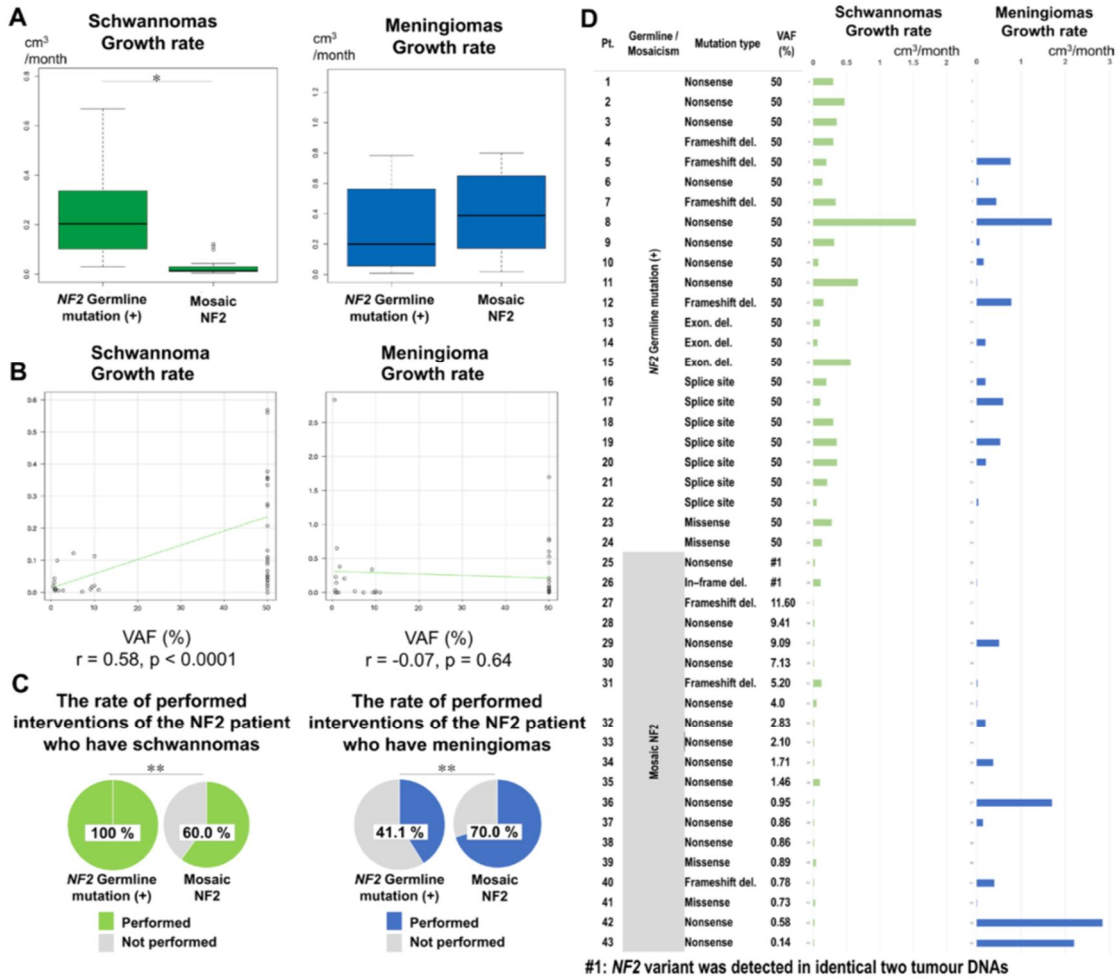
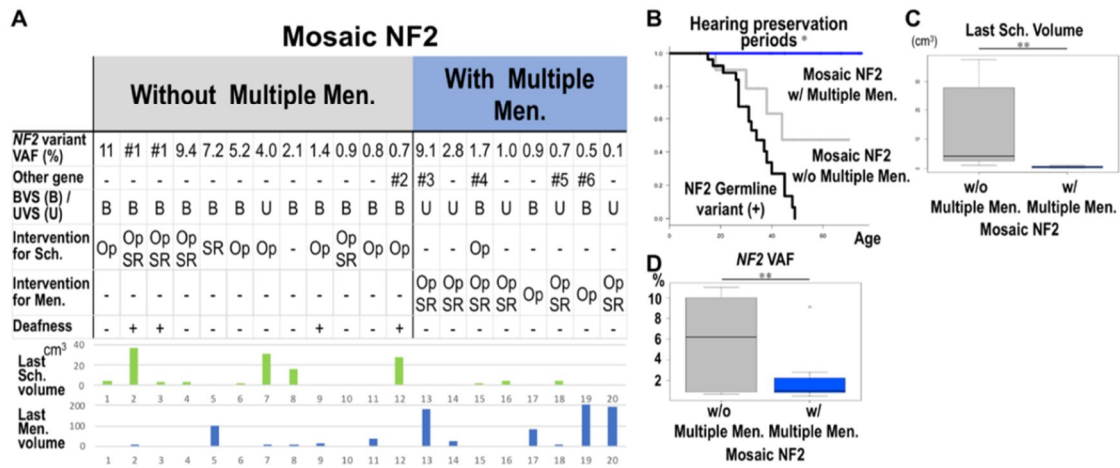
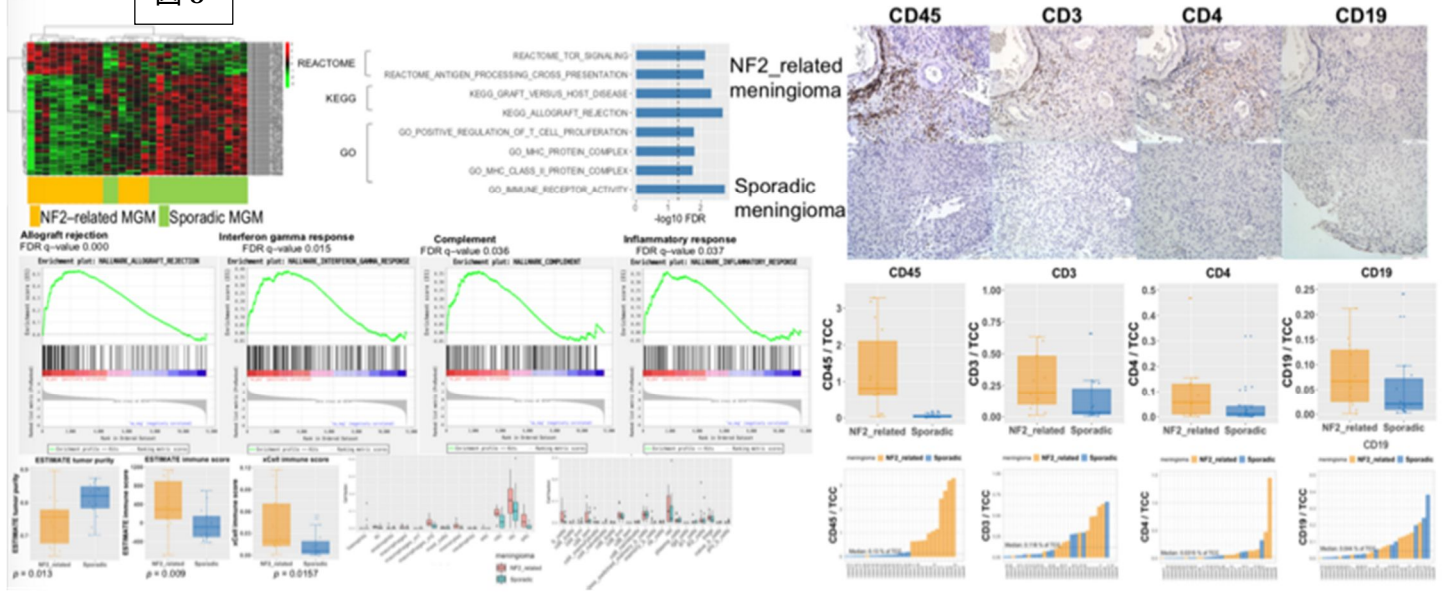


図 2





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Teranishi Yu, Miyawaki Satoru, Hongo Hiroki, Dofuku Shogo, Okano Atsushi, Takayanagi Shunsaku, Ota Takahiro, Yoshimura Jun, Qu Wei, Mitsui Jun, Nakatomi Hirofumi, Morishita Shinichi, Tsuji Shoji, Saito Nobuhito	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Targeted deep sequencing of DNA from multiple tissue types improves the diagnostic rate and reveals a highly diverse phenotype of mosaic neurofibromatosis type 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	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) 10.1136/jmedgenet-2020-106973	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 寺西 裕、斉藤延人	4. 巻 39
2. 論文標題 味と匂いのニューロサイエンス：脳腫瘍	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 214, 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Teranishi Y, Miyawaki S, Okano A, Takayanagi S, Nakatomi H, Saito N.
2. 発表標題 Prediction of hearing prognosis in NF2 related vestibular schwannoma by genetic analysis
3. 学会等名 NF Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teranishi Y, Miyawaki S, Okano A, Takayanagi S, Nakatomi H, Saito N.
2. 発表標題 Characteristics of Mosaic Neurofibromatosis type 2 Revealed by Deep Sequence for Multiple Tissue DNA
3. 学会等名 European NF Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teranishi Y, Miyawaki S, Okano A, Takayanagi S, Nakatomi H, Saito N.
2. 発表標題 Prediction of hearing prognosis in NF2 related vestibular schwannoma by genetic analysis
3. 学会等名 North American Skull Base Society 29th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西 裕、宮脇 哲、岡野 淳、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 遺伝子解析による機能予後予測と長期機能予後成績に基づいた神経線維腫症2型(NF2)関連腫瘍に対する治療計画の検討
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)関連聴神経腫瘍に伴う長期聴力予後成績と遺伝子解析に基づいた聴力予後予測
3. 学会等名 第24回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)の網羅的遺伝子解析と表現型との関連解析
3. 学会等名 第20回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)関連聴神経腫瘍に伴う長期聴力予後成績と遺伝子解析に基づいた聴力予後予測
3. 学会等名 第25回家族性腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)関連聴神経腫瘍に伴う長期聴力予後成績と遺伝子解析に基づいた聴力予後予測
3. 学会等名 第28回日本聴神経腫瘍研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西 裕、宮脇 哲、岡野 淳、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)の網羅的遺伝子解析と表現型との関連解析
3. 学会等名 第19回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、高柳俊作、中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 網羅的遺伝子解析によって明らかになった神経線維腫症2型(NF2)の多様な臨床的・遺伝的背景
3. 学会等名 第26回家族性腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作 中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 複数組織DNAに対するtarget deep sequenceによって明らかになった神経線維腫症2型(NF2)の多様な臨床的・遺伝的背景
3. 学会等名 第29回日本聴神経腫瘍研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作 中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)の遺伝子解析によって明らかになった多様な臨床的・遺伝的特徴
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、小原健太、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作 中富浩文、齊藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型(NF2)の遺伝子解析によって明らかになった多様な臨床的・遺伝的背景
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020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
---------	---------