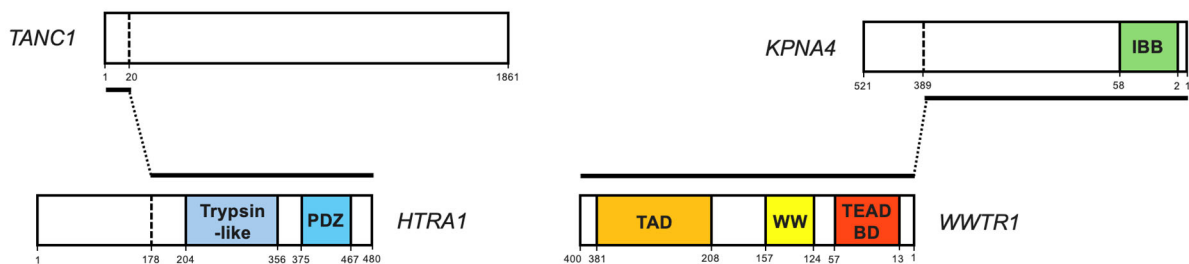


頭蓋内非前庭神経鞘腫における新規融合遺伝子を同定

——マルチオミクス解析により新たな分子サブタイプの可能性を示唆——

発表のポイント

- ◆頭蓋内非前庭神経鞘腫 32 例を対象に、全エクソーム解析、RNA シークエンス解析、DNA メチル化解析、単一細胞 RNA シークエンス解析を組み合わせたマルチオミクス解析を実施し、融合遺伝子 *TANC1::HTRA1* および *KPNA4::WWTR1* を同定しました。
- ◆これらは頭蓋内神経鞘腫においてこれまで報告されていなかった融合遺伝子であり、頭蓋内非前庭神経鞘腫が従来とは異なる分子背景を持つ腫瘍群である可能性が示されました。
- ◆本研究成果は、頭蓋内非前庭神経鞘腫の発生機構の理解を深め、将来的な分子診断、患者層別化、治療標的探索の基盤となることが期待されます。



本研究で同定した 2 つの融合遺伝子

概要

東京大学医学部附属病院脳神経外科の土屋貴裕病院診療医（大学院生）、宮脇哲准教授、齊藤延人教授、同大学大学院医学系研究科衛生学の石川俊平教授、人体病理学・病理診断学の牛久哲男教授、杏林大学医学部病理学の市村幸一特任教授らによる研究グループは、頭蓋内非前庭神経鞘腫（注 1）において、これまで頭蓋内神経鞘腫では報告されていなかった融合遺伝子（注 2） *TANC1::HTRA1* および *KPNA4::WWTR1* を同定しました（図 1）。

本研究では、頭蓋内非前庭神経鞘腫 32 例を対象に、全エクソーム解析（注 3）、RNA シークエンス解析（注 4）、DNA メチル化解析（注 5）、単一細胞 RNA シークエンス解析（注 6）を組み合わせたマルチオミクス解析（注 7）を実施しました。その結果、融合遺伝子陽性腫瘍では既知の主要な神経鞘腫関連遺伝子異常（注 8）を認めず、新たな分子サブタイプを示す可能性が示されました。本研究成果は、頭蓋内非前庭神経鞘腫の発生機構の理解を深め、将来的な分子診断、患者層別化、治療標的探索の基盤につながることを期待されます。

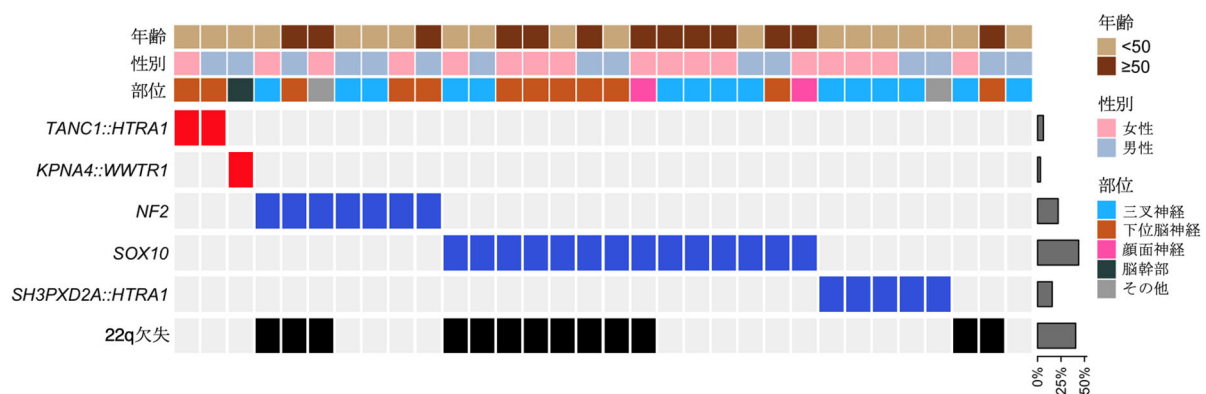


図 1：頭蓋内非前庭神経鞘腫 32 例における遺伝子異常の分布

各列は 1 症例を示し、各行は検出された遺伝子異常を示す。*TANC1::HTRA1* を 2 例、*KPNA4::WWTR1* を 1 例で同定した。これらの融合遺伝子陽性腫瘍では、既知の主要な神経鞘腫関連異常を認めなかった。

発表内容

〈研究の背景〉

神経鞘腫は、神経を取り囲むシュワン細胞（注 9）から発生する良性腫瘍です。頭蓋内に発生する神経鞘腫の多くは前庭神経鞘腫であり、これまでの研究から、前庭神経鞘腫の多くでは *NF2* 遺伝子の変異や、第 22 染色体長腕（22q）の欠失（注 10）と呼ばれる染色体異常が腫瘍発生に関与することが知られています。一方で、非前庭神経鞘腫において、どのような遺伝子異常が腫瘍発生に関わるのか、またそれらがどのような分子学的特徴を持つのかについては、十分に明らかになっていませんでした。

〈研究内容〉

本研究グループは、手術で摘出された頭蓋内非前庭神経鞘腫 32 例を対象に、全エクソーム解析および RNA シークエンス解析を行いました。その結果、2 例で *TANC1::HTRA1* 融合遺伝子、1 例で *KPNA4::WWTR1* 融合遺伝子を同定しました。*TANC1* は神経細胞などで細胞内の構造や情報伝達を支える分子、*HTRA1* はタンパク質分解に関わるセリンプロテアーゼ酵素、*KPNA4* はタンパク質の核内輸送に関わる分子、*WWTR1* は細胞増殖などに関わる Hippo/TEAD 関連経路（注 11）の転写制御因子として知られています。これらの融合遺伝子の存在は、RT-PCR（注 12）およびサンガーシークエンス（注 13）という別の手法でも確認しました（図 2）。

TANC1::HTRA1 を有する 2 例はいずれも下位脳神経（注 14）に発生した神経鞘腫でした。融合遺伝子の構造解析から、*TANC1::HTRA1* 融合タンパク質では *HTRA1* の機能ドメイン（注 15）が保持されることが予測されました。また、免疫染色により MAPK/ERK 経路（注 16）の活性化を示す pERK 陽性所見が確認され、*TANC1::HTRA1* 融合が MAPK/ERK 経路の活性化に関与する可能性が示されました。

一方、*KPNA4::WWTR1* を有する症例は、脳幹部脳実質内（注 17）に発生した神経鞘腫でした。*KPNA4::WWTR1* 融合タンパク質では、*WWTR1* の TEAD 結合ドメインが保持され、Hippo/TEAD 関連経路との関係が示唆されました。

さらに本研究では、*TANC1::HTRA1* 陽性腫瘍 1 例および *KPNA4::WWTR1* 陽性腫瘍 1 例について単一細胞 RNA シークエンス解析を行いました。その結果、*TANC1::HTRA1* 陽性腫瘍では MAPK/ERK 経路に関連する遺伝子群の発現が、*KPNA4::WWTR1* 陽性腫瘍では Hippo/TEAD 関連経路に関わる遺伝子群の発現が認められ、それぞれの経路との関与が示唆されました。

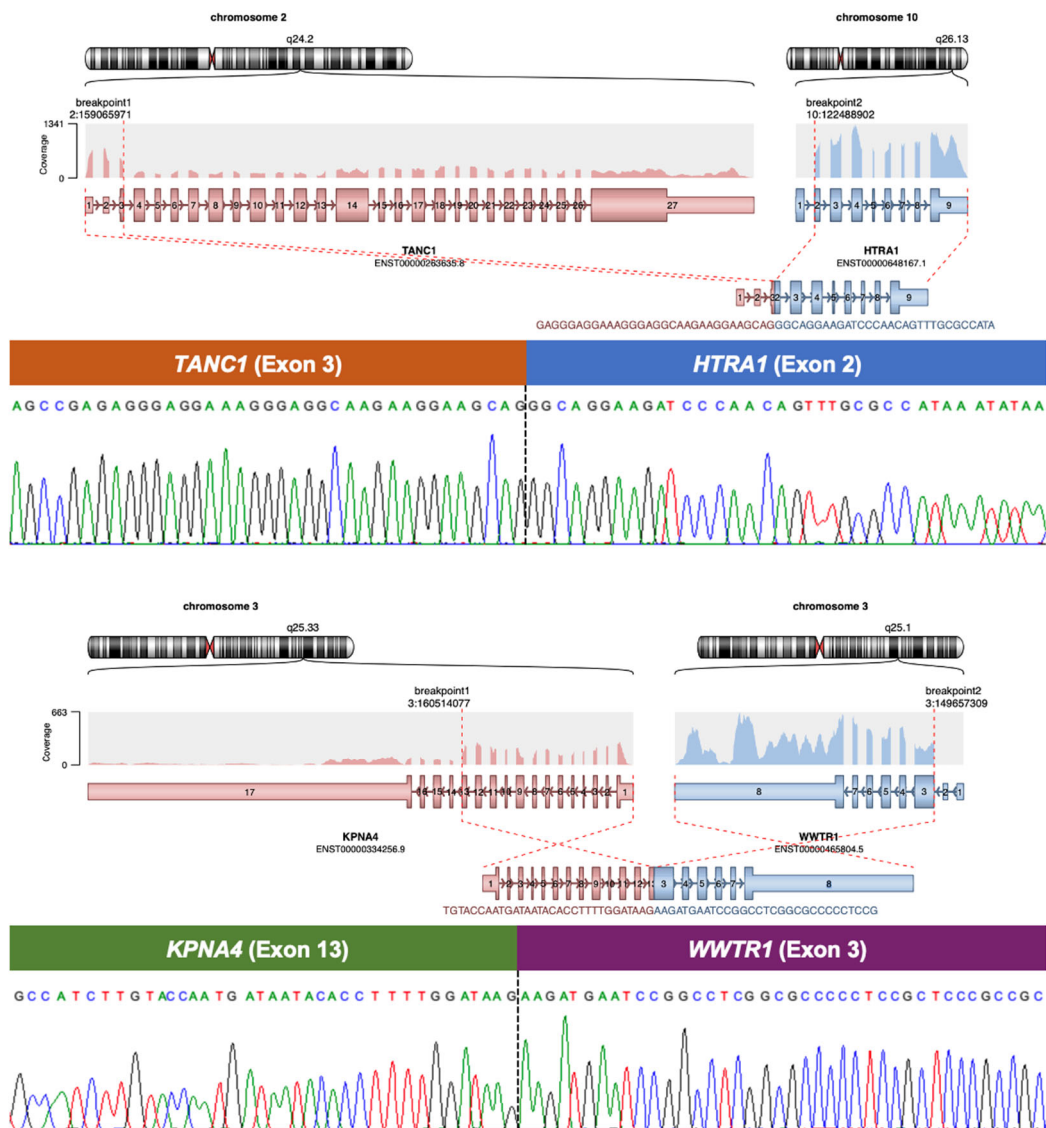


図 2：本研究で同定した 2 つの融合遺伝子

TANC1::HTRA1 および *KPNA4::WWTR1* では、それぞれ異なる遺伝子の一部がつながることで融合遺伝子が形成される。RT-PCR およびサンガーシーケンスにより、これらの融合遺伝子から生じる転写産物を確認した。

〈社会的意義〉

本研究は、頭蓋内非前庭神経鞘腫が、単一の原因ではなく複数の異なる遺伝子異常によって発生しうる多様な腫瘍群であることを示しました。特に、*TANC1::HTRA1* および *KPNA4::WWTR1* が同定されたことは、神経鞘腫の発生機構を理解する上で重要な知見です。今後、より多くの症例を対象とした検証や機能解析を進めることで、分子診断、患者層別化、さらには MAPK/ERK 経路や Hippo/TEAD 関連経路に着目した新たな治療戦略の探索につながることを期待されます。

なお、本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に則って実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

脳神経外科学

土屋 貴裕 (医学博士課程)

兼：東京大学医学部附属病院 脳神経外科 病院診療医 (大学院生)

宮脇 哲 准教授

兼：東京大学医学部附属病院 脳神経外科 副科長

齊藤 延人 教授

兼：東京大学医学部附属病院 脳神経外科 科長

衛生学

石川 俊平 教授

人体病理学・病理診断学

牛久 哲男 教授

兼：東京大学医学部附属病院 病理部 部長

杏林大学医学部

病理学

市村 幸一 特任教授

論文情報

雑誌名： *Acta Neuropathologica*

題名： *TANC1::HTRA1* and *KPNA4::WWTR1* fusions in non-vestibular intracranial schwannomas

著者名： Takahiro Tsuchiya, Satoru Miyawaki*, Yudai Hirano, Yu Sakai, Kenta Ohara, Yohei Inoue, Daisuke Komura, Aya Shinozaki-Ushiku, Shotaro Ogawa, Daisuke Sato, Hiroki Hongo, So Hirata, Yu Teranishi, Hideaki Ono, Yoshihiro Otani, Hirokazu Takami, Tetsuo Ushiku, Shumpei Ishikawa, Shota Tanaka, Koichi Ichimura, Nobuhito Saito

(*：責任著者)

DOI：10.1007/s00401-026-03032-3

研究助成

本研究は、科研費「GJA4 遺伝子機能解析に基づく脳海綿状血管奇形の新規治療法の開発（課題番号：25K02750）」、「時空間マルチサンプリング検体の遺伝子解析による脳神経鞘腫の治療抵抗性の解明（課題番号：25KJ1126）」の支援により実施されました。

用語解説

(注1) 頭蓋内非前庭神経鞘腫

神経鞘腫は、神経を取り囲むシュワン細胞から発生する良性腫瘍です。頭蓋内では前庭神経に発生する前庭神経鞘腫が多くを占めますが、三叉神経、顔面神経、下位脳神経、脳幹内など、前庭神経以外に発生するものを本研究では頭蓋内非前庭神経鞘腫と呼んでいます。

(注 2) 融合遺伝子

本来は別々に存在する 2 つの遺伝子の一部が、染色体の構造変化などによってつながり、新しい遺伝子のように働くものです。がんでは、融合遺伝子によって細胞増殖に関わる異常なタンパク質が作られ、腫瘍の発生や進展に関与することがあります。

(注 3) 全エクソーム解析

ゲノムの中でも、タンパク質の設計図にあたる「エクソン」と呼ばれる領域を網羅的に調べる解析です。病気に関わる遺伝子変異を効率よく調べるために用いられます。

(注 4) RNA シークエンス解析

細胞の中で実際に読み取られている RNA を網羅的に調べる解析です。どの遺伝子がどの程度働いているかを調べるだけでなく、融合遺伝子から作られる異常な RNA を検出することにも用いられます。

(注 5) DNA メチル化解析

DNA に付加される「メチル基」という化学修飾の状態を調べる解析です。DNA メチル化のパターンは腫瘍の種類や性質を反映することがあり、近年、脳腫瘍の分類や診断補助にも用いられています。

(注 6) 単一細胞 RNA シークエンス解析

腫瘍組織を構成する一つ一つの細胞ごとに、どの遺伝子が働いているかを調べる解析です。腫瘍細胞だけでなく、免疫細胞や血管細胞など、組織内に含まれるさまざまな細胞の特徴を詳しく調べることができます。

(注 7) マルチオミクス解析

ゲノム、RNA 発現、DNA メチル化、単一細胞解析など、複数の種類の大規模分子情報を組み合わせて行う解析です。一つの解析だけではわからない腫瘍の特徴を、多面的に理解することができます。

(注 8) 既知の主要な神経鞘腫関連遺伝子異常

これまで神経鞘腫との関連が報告されてきた代表的な遺伝子異常です。本研究では、*NF2* 変異、*SOX10* 変異、*SH3PXD2A::HTRA1*、第 22 染色体長腕の欠失などを指しています。

(注 9) シュワン細胞

末梢神経を取り囲み、神経の働きを支える細胞です。神経線維を保護したり、神経信号が効率よく伝わるように助けたりします。神経鞘腫は、このシュワン細胞から発生すると考えられています。

(注 10) 第 22 染色体長腕 (22q) の欠失

ヒトの第 22 染色体の長い腕の部分にある遺伝情報が失われる異常です。前庭神経鞘腫では、*NF2* 遺伝子を含む 22q の欠失がしばしば認められ、腫瘍発生に関与すると考えられています。

(注 11) Hippo/TEAD 関連経路

細胞の増殖や臓器の大きさの調節に関わるシグナル伝達経路です。この経路に関わる YAP、WWTR1、TEAD などの分子は、細胞増殖を制御する遺伝子の働きに関与します。

(注 12) RT-PCR

RNA から作られた相補的 DNA を増幅することで、特定の遺伝子や融合遺伝子が実際に発現しているかを確認する方法です。本研究では、RNA シークエンス解析で見つかった融合遺伝子を確認するために用いました。

(注 13) サンガーシークエンス

DNA 配列を 1 文字ずつ確認する代表的な解析方法です。本研究では、RT-PCR で検出された融合遺伝子の配列を確認し、想定された遺伝子同士が正しくつながっていることを検証しました。

(注 14) 下位脳神経

脳から直接出る脳神経のうち、主に舌咽神経、迷走神経、副神経、舌下神経などを指します。飲み込み、声、舌の運動などに関わる重要な神経です。

(注 15) 機能ドメイン

タンパク質の中で、特定の働きを担う部分のことです。融合遺伝子によって作られるタンパク質で重要な機能ドメインが保たれている場合、その融合タンパク質が細胞内で何らかの機能を持つ可能性があります。

(注 16) MAPK/ERK 経路

細胞の増殖、生存、分化などに関わる重要な細胞内シグナル伝達経路です。多くのがんでこの経路の異常な活性化が報告されており、治療標的としても注目されています。

(注 17) 脳幹部脳実質内

脳幹は、呼吸、意識、運動、感覚など生命維持に重要な働きを担う脳の深い部分です。脳実質内とは、脳の表面や神経の外側ではなく、脳の組織内部に腫瘍が存在することを意味します。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

(東京大学医学部附属病院 脳神経外科)

准教授 宮脇 哲 (みやわき さとる)

〈機関窓口〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 (直通) E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp