

研究報告書
令和4年度：A課題

2024年 4月 24日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 横浜市立大学大学院脳神経外科

住 所 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9

研究者氏名 立石 健祐

(研究課題)

中枢神経系原発悪性リンパ腫の全体像の解明と革新的治療法の開発

令和5年 1月 19日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

研究概要：本研究では研究者グループが独自に樹立した 41 種（世界最大規模）の患者中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL) 検体と PCNSL-PDX のペアモデルを用いて、統合オミクス解析、画像解析、細胞・動物実験を駆使することで、腫瘍間・腫瘍内不均一性を含めた PCNSL 全体像を解明することを目指している。また PCNSL における bruton tyrosine kinase (BTK)阻害剤治療後の不応・耐性機序の解明、更には BTK 阻害剤に対する不応・耐性化機序を克服する革新的な治療法と非侵襲的診断法の開発を目標に掲げている。PCNSL-PDX モデル作成は完了しており、現在オミクス解析を進めている。

研究結果

1. PCNSL 全体像の解明:

患者 PCNSL 検体と PCNSL-PDX モデルのペアサンプルを用いてオミクス解析を進めている。具体的には whole exome sequencing (WES)は全検体で解析を完了し、患者検体、PDX モデルに共通して認められた遺伝子異常の抽出を完了した。RNA シークエンスは患者検体は完了、PDX モデルは現在 RNA 改修中にある。一部の検体に対しては DNA メチル化解析を終えた。特に PDX では BTK 阻害剤を継続投与後に耐性モデルを作成しているが、未治療細胞と治療後耐性細胞から DNA を抽出し DNA メチル化 assay を行った。データは現在検討中にある。これらのオミクスデータを統合し、全体像の解明化を目指している。

2. PCNSL の薬剤治療耐性機序の解明と治療耐性機構を克服する治療法の開発: 研究代表者らは in vivo モデルを用いて BTK 阻害剤耐性モデルの作成に複数成功してきた。これらの PDX 細胞を用いて網羅的薬剤スクリーニング (Target Mol, L5900 library)を完了しており、BTK 阻害剤との相乗効果を見出す薬剤 x を抽出した。現在薬剤 x が制御する分子を、ゲノム編集にて抑制することで細胞活性が阻害されるか、すなわち治療標的分子と言えるか判断するための確証実験を進めている。また PCNSL に対する単独治療として proteasome 阻害剤による高い治療効果を見出している。こちらに関しては薬剤の脳内移行を高めるための治療法を検討している。

3. PCNSL の薬剤治療効果判定のための非侵襲的モニタリング法の開発: PCNSL-PDX モデルの脳組織と血清の採取を完了している。現在検討している BTK 治療耐性機構に関わる分子を同定した段階でプロテオーム解析を行い、非侵襲的な判定に寄与するか今後検討を進める予定である。