

マルチオミクス解析による神経線維腫症の機序解明

セントルイス・ワシントン大学
山田 臣太郎

【背景】

神経線維腫症 I 型は常染色体優性の遺伝性疾患であり、*NF1* 遺伝子の変異が原因であることが分かっている。*NF1* タンパクの機能異常による Ras 経路の異常活性化が病因と考えられているが、症状は多様である。*NF1* 遺伝子変異がその多様な表現型をもたらす機序は不明である。

【目的】

神経線維腫症において、*NF1* 遺伝子変異が多様な表現型をもたらす機序を明らかにすることが本研究の目的である。

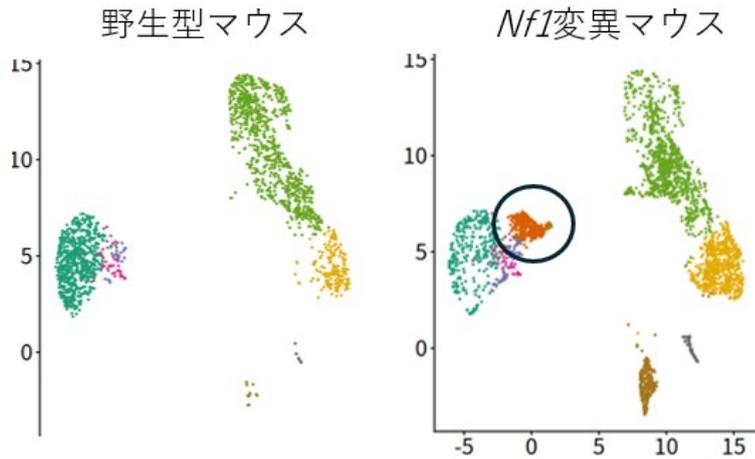
【方法】

神経線維腫症の多様な症状の 1 つである視神経膠腫を発症する *NF1*^{lox/neo}; GFAP-Cre マウスの視神経および発達障害を呈する *NF1*^{G848C/+}, *NF1*^{Y2083X/+} マウスの脳組織に対して、single-cell/nucleus RNA-seq および空間的トランスクリプトーム解析を行い、野生型と比較を行うことで、遺伝子変異に伴う病態特徴的な遺伝子発現変化を抽出し、機能解析を行う。

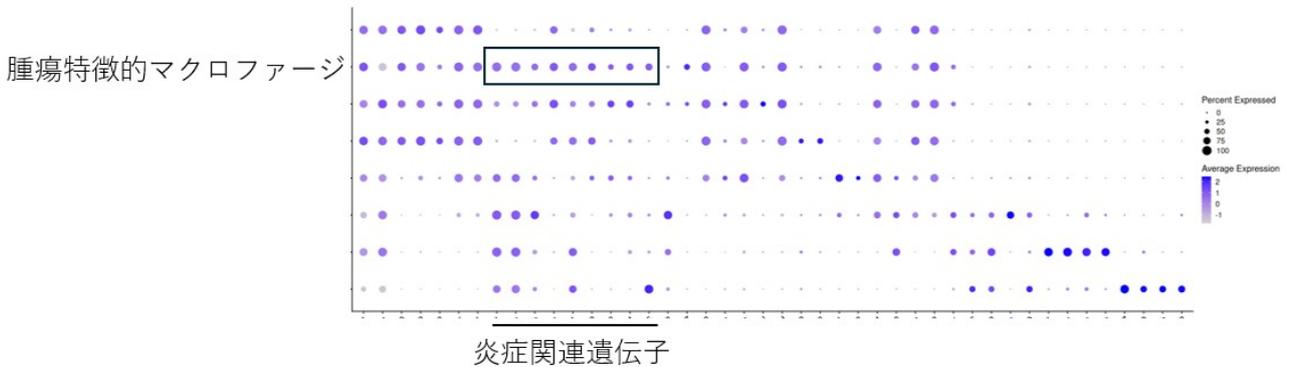
【結果】

まず視神経膠腫を発症する *NF1*^{lox/neo}; GFAP-Cre マウスおよび野生型マウスの視神経に対して single-cell RNA-seq 解析を行った。遺伝子発現を基に詳細な細胞種に分類できた。その中で腫瘍細胞クラスターにおいて、*Neu4* および *Gpr17* 発現が特徴的に高いことを見出した。さらに、carboplatin, everolimus, mirdametinib, lamotrigine, pexidartinib で治療を行ったところ、それらの発現量が低下、治療効果の指標となることを発見し、報告した（下記論文）。我々のグループでは視神経膠腫の発達にマクロファージが主要な役割を果たすことを既に発表しており、本研究においてもマクロファージを抽出し、詳細な解析を行ったところ、*NF1* 変異マウスのみで認める細胞集団を特定した（図 1 枠線内）。この細胞集団では *Il1a* や *Ccl3*, *Ccl4*, *Ccl12* など炎症に関連する遺伝子の発現増加が特徴的であった。これらのことより、*NF1* 変異マウスでは視神経膠腫の周囲環境において、炎症関連の遺伝子発現が増加するマクロファージクラスターが特徴的であり、腫瘍の成長に何らかの関連があると考えられた。さらに、もう 1 種の主要な免疫細胞である T 細胞のサブクラスタリング解析を行ったところ、こちらでも *NF1* 変異マウスのみで認める細胞集団を特定した（図 2 枠線内）。同様に変異特異的な細胞集団を特定するために、現在発達障害を呈する変異マウスおよび野生型マウスの脳組織の single-nucleus RNA-seq を施行中である。

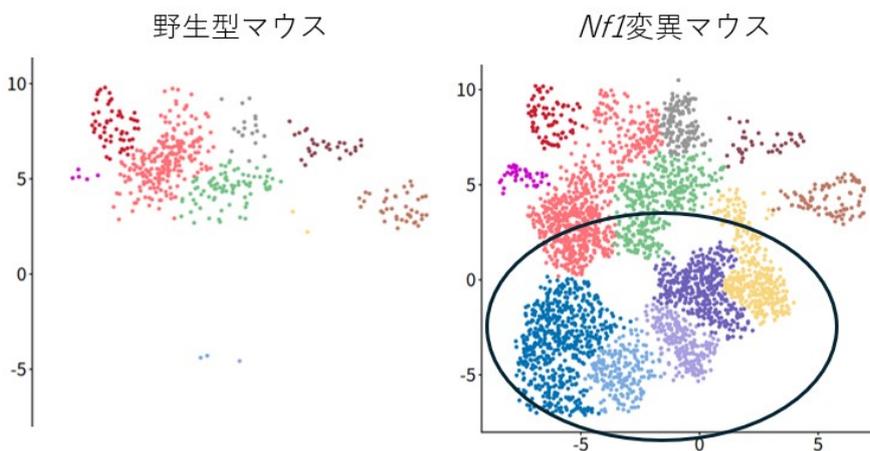
<図 1> マクロファージのサブクラスターリング解析



<図 2> マクロファージサブクラスターのマーカー遺伝子



<図 3> T 細胞のサブクラスターリング解析



【考察と今後】

視神経膠腫の single-cell RNA-seq 解析の結果より、*Nf1* 変異マウス特異的なマクロファージクラスターおよび T 細胞クラスターを特定した。このマクロファージクラスターは炎症関連の遺伝子発現が特徴的であり、腫瘍の成長に炎症を介した何らかの関連があると考えられる。これら腫瘍細胞に特徴的なクラスターが空間的にどのように存在し、腫瘍の成長にどのように関わっていくのかを今後空間的トランスクリプトーム解析および機能解析を介して明らかにする方針である。

また、発達障害を呈する変異マウスおよび野生型マウスの脳組織の single-nucleus RNA-seq か

ら変異マウス特異的な細胞集団を特定し、視神経膠腫と同様にそれら変異マウス特徴的なクラスターが空間的にどのように存在し、腫瘍の成長にどのように関わっていくのかを今後空間的トランスクリプトーム解析および機能解析を介して明らかにする方針である。

【論文】

Talia Eligator, Jit Chatterjee, Shintaro Yamada, Anthony Kirchner, Hareesh B Nair, Jason R Fangusaro, David H Gutmann, Head-to-head preclinical treatment design prioritizes promising therapies for neurofibromatosis type 1 optic glioma clinical translation, *Neuro-Oncology Advances*, 2025;vdaf215, <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaf215>