

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
グループ共同研究実施報告書（平成 29（2017）年度～令和 元（2019）年度）
〔研究分野：①細胞・分子〕

1. グループ共同研究代表者

所属機関・職名・氏名 新潟大学 脳研究所 脳神経外科・教授・藤井幸彦

2. 研究課題名

髄芽腫における Gli3 の役割と新規治療展開

3. 日本側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者 新潟大学 脳研究所 脳神経外科・教授・藤井 幸彦
分担者 新潟大学 脳研究所 脳神経外科・助教・棗田 学
新潟大学 医歯学総合病院 脳神経外科・特任助教・岡田 正康
新潟大学 脳研究所 脳神経外科・医員・渡邊 潤
新潟大学 脳研究所 病理学分野・教授・柿田 明美
群馬大学 医学部医学科 脳神経外科・医員・中田 聡
横浜市立大学 医学部医学科 脳神経外科・助教・立石 健祐

4. 米国側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者 ジョンズ=ホプキンス大学医学部 病理学分野、腫瘍科、眼科・教授・Charles G. Eberhart
分担者 ジョンズ=ホプキンス大学医学部 腫瘍科・助教・Eric H. Raabe
マサチューセッツ総合病院 病理学分野・准教授・Mario Suva

5. 研究期間 西暦 2017 年 4 月 1 日～ 2020 年 3 月 31 日

6. 研究の概要、成果及び意義（1000 字）

髄芽腫は小児に好発する悪性脳腫瘍であり、近年の治療の発展によりその予後は改善したが、再発した場合は難治である。本研究では、我々はSonic Hedgehog (SHH) pathwayの下流の因子であるGli3に着目し、髄芽腫の形成におけるGli3の役割を明らかにするべく研究を行った。過去に日本側グループは、Gli3はdesmoplastic/nodular (D/N) typeの髄芽腫の結節(nodule)内に発現し、神経細胞分化を示すことを報告した(Miyahara *et al.*, *Neuropathol*, 2013)。一方、米国側グループは、Gli3を抑制するGli1/2は髄芽腫の増殖やアポトーシスの抑制と関係していることを病理組織学的に証明してきた。

この度、我々はNanostring解析或いはR2データベースの解析から、Gli3はWNT群、SHH群の両群でその発現が上昇していることが解ったが、その発現パターンは異なり、SHH群ではdesmoplastic/nodular typeの形態を示し、Gli3は結節内にのみ増加しており結節内の腫瘍細胞の神経分化と関与し、WNT群ではGli3が腫瘍全体に発現しHedgehogシグナルを抑制していることが示唆された。また、マサチューセッツ総合病院Suva先生との共同研究で、髄芽腫のsingle cell RNA sequence解析を行い、WNT群とSHH群ではGli1/2/3の分布が異なり、SHH群では神経細胞分化を示す細胞でGli3の発現が上昇しており、神経細胞分化を示さない細胞では抑制されており、むしろGli1が上昇しているが、WNT群ではGli3がびまん性に発現し、Gli1は全体的に抑制されていることが解った。Single cell RNA sequenceの結果はまさに免疫染色の結果を支持するものであった。

Gli3は髄芽腫における形態、神経細胞分化、予後に関与する、極めて重要な因子であることが示唆された。これらの研究結果を論文に執筆し、*Brain Pathology* (IF 6.352)に投稿中である。

7. その他（実施上の問題点，特記事項等）

- 多くのSHH群の髄芽腫はdesmoplastic nodular typeの組織像を呈するが、今まで多く報告されてきたSHH群のマウスモデルは全てclassical typeの組織像を呈し、desmoplastic/nodular typeの髄芽腫を形成するものの報告はない（*Poschl et al., Acta Neuropathologica, 2014*）。Gli3発現を誘導するSHHマウスモデルを作成することにより、desmoplastic/nodular type histologyを呈するマウスモデルの確立を目指し、臨床に即したモデルとなることが期待される。先端モデル動物支援プラットフォームを利用し、マウスの作成を依頼したが、コロナ禍の影響で計画が大幅に遅れており、本研究期間中に研究結果をまとめることはできなかった。
- 本研究期間中に以下の髄芽腫の研究が論文化された。（参考資料として添付した。）
Natsumeda M, Liu Y, Nakata S, Miyahara H, Hanaford A, Ahsan S, Stearns D, Skuli N, Raabe EH, Rodriguez FJ, Eberhart CG. Inhibition of enhancer of zest homologue 2 is a potential therapeutic target for high-MYC medulloblastoma. *Neuropathology*, 39(2):71-77, 2019.

◎参考資料があれば，添付ください。