

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2019B-8

課題名：リキッドバイオプシーによる脳腫瘍遺伝子診断法の確立

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター

(所属・職名 氏名) 臓器・運動器病態外科部 脳神経外科 医長 宇佐美憲一

(研究成果の要約) 本研究は小児脳腫瘍患者において、脳脊髄液あるいは血漿中の cell free DNA (cfDNA) による脳腫瘍遺伝子診断法の確立を目指すものである。2020年度は計6例の脳腫瘍患者から髄液、血漿を採取し解析を行った。髄液からの cfDNA 回収量は 6.5ng であり、髄液中に放出されていることが示唆された。いくつかの腫瘍では、腫瘍本体の遺伝子変異と同様の変異を、cfDNA より検出し、実現可能性が確認された。腫瘍本体の遺伝子異常との比較・解析が進行中である。

### 1. 研究目的

本研究は、脳腫瘍と診断されて手術加療を行う18歳未満の患児を対象とし、脳脊髄液中あるいは血漿中の cell free DNA による脳腫瘍遺伝子診断法 (リキッドバイオプシー) の確立を目指す。手術で採取した腫瘍検体による遺伝子診断と脳脊髄液・血漿からの診断と比較して、どの程度の信頼性があるかを検証する。また、複数の解析方法を試行して、最も適切な解析方法を検証し、実際の臨床応用への端緒となることを目的とする。

### 2. 研究組織

研究者	所属施設
宇佐美 憲一	成育医療研究センター
加藤 元博	同上
荻原 英樹	同上
寺島 慶太	同上

### 3. 研究成果

国立成育医療研究センターで診療を受けた脳腫瘍 (計6例) の患者から、腫瘍検体・髄液・血液を収集した。症例の内訳は毛様細胞性星細胞腫2例、髄芽腫2例、上衣腫1例、脈絡叢腫瘍1例である。腫瘍検体および血球からは DNA を抽出し、髄液および血漿からは cfDNA を回収した。髄液から

の cfDNA の回収量は、腫瘍本体が脳室に接している患者では中央値 6.5ng と多く、腫瘍からの cfDNA 放出があることが示唆された。今年度は10例の検体を予定していたが、4-6月は新型コロナウイルス感染症の影響で研究業務の停止要請があったため、対象検体は当初の計画の数は満たせなかった。

また、脳腫瘍の一つである Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) 患者から検出された SMARCB1 の変異について、droplet digital PCR などをを用い血液検体でも SMARCB1 の変異を確認したところ、20%未満のわずかな割合での同じ変異を検出し、腫瘍の SMARCB1 の変異が生殖細胞系列のバリエーションに由来し、かつ、低頻度モザイクによるものであることを明らかにした (Shirai R et al. Eur J Hum Genet. 2020 Aug;28(8): 1124-1128)。

### 4. 研究内容の倫理面への配慮

ヒトゲノム・遺伝子を解析対象とするため、当センターの個人情報管理指針を遵守している。研究の妥当性については当センターの倫理委員会の承認を得ている。全ての解析対象者において、文書によるインフォームドコンセントを得た後に検体を採取し、匿名化の上で管理を行っている。