

研究助成 2021 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野
氏 名	鈴木 啓道
研究テーマ	髄芽腫における異常スプライシングの解明と新規治療標的の同定

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

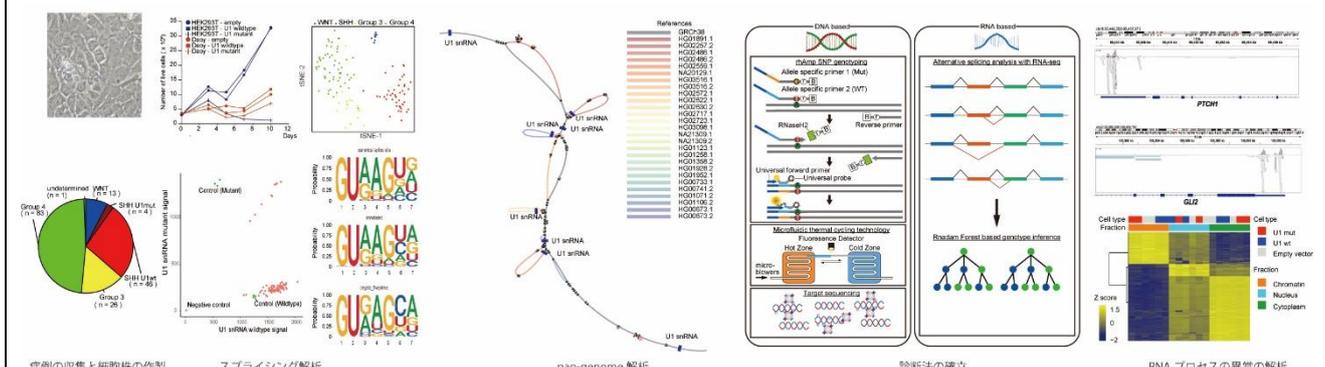
髄芽腫は最も頻度の高い小児原発性悪性脳腫瘍であり、新規の治療開発が望まれている。髄芽腫において U1 small nuclear RNA (U1 snRNA)の変異が発見され、機能獲得型の変異のため新規治療への発展が期待されている。本研究ではシーケンス技術を用いて髄芽腫における U1 snRNA 変異の病態解明と新規治療標的を目指し研究を行った。

【研究手法】

本研究では U1 snRNA の研究に必要な臨床検体の収集および変異型 U1 snRNA 発現細胞株の作製、シーケンスデータを用いた U1 snRNA の多様性の解明と診断法の確立、国内症例における変異解析と異常スプライシング解析、Nanopore directRNA シーケンスを用いた解析パイプラインの構築、様々な RNA プロセスの異常を解析可能な手法の確立を行った。

【研究結果】

JCCG から 173 症例の髄芽腫検体の提供をいただき、U1 snRNA 変異解析と RNA-seq を行った。また、変異型 U1 snRNA 発現細胞株を作製し、髄芽腫由来細胞株では変異を導入しても細胞株は生存する一方、HEK293T 細胞では変異を導入することで死滅した。Pan-genome データを用いた解析では、U1 snRNA 遺伝子の多様性が認められ、1 アレルあたり 4~8 個の U1 snRNA 遺伝子が存在すると考えられ、ショートリードシーケンスデータからの推測でも矛盾のない結果であった。DNA を用いた迅速診断と RNA-seq によるスプライシング異常を基にした機械学習による診断法の確立を行った。自験例の RNA-seq を用いた解析により、これまでの報告と同様のスプライシング異常が認められ、約 200 個の遺伝子に共通のスプライシング異常が生じていることから、これらの遺伝子の中に、ドライバーとなる異常が含まれていることが推測された。Nanopore シーケンスを用いた direct RNA シーケンスでは、比較的良好なデータが取得できる一方、シーケンス深度の不足が認められ、改善が必要と思われた。スプライシング以外の RNA プロセスの異常の解明のため、ポリアデニル化領域が解析可能な 3'-seq と細胞分画ごとの解析が可能な subRNA-seq の解析法を確立した。



症例の収集と細胞株の作製 スプライシング解析 pan-genome 解析 診断法の確立 RNA プロセスの異常の解析

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野
氏	名	鈴木 啓道

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	1. Takuma Nakashima, Ryo Yamamoto, Makoto Ohno, Hirokazu Sugino, Masamichi Takahashi, Yusuke Funakoshi, Shohei Nambu, Atsuhito Uneda, Shunsuke Yanagisawa, Takeo Uzuka, Yoshiki Arakawa, Ryosuke Hanaya, Joji Ishida, Koji Yoshimoto, Ryuta Saito, Yoshitaka Narita, <u>Hiromichi Suzuki</u> , Development of a rapid and comprehensive genomic profiling test supporting diagnosis and research for gliomas. <i>Brain Tumor Pathol.</i> In press, 2023
2	Tomohide Nishikawa, Fumiharu Ohka, Kosuke Aoki, <u>Hiromichi Suzuki</u> , Kazuya Motomura, Junya Yamaguchi, Sachi Maeda, Yuji Kibe, Hiroki Shimizu, Atsushi Natsume, Hideki Innan, Ryuta Saito. Easy-to-use machine learning system for the prediction of IDH mutation and 1p/19q codeletion using MRI images of adult-type diffuse gliomas. <i>Brain Tumor Pathol.</i> Apr;40(2):85-92. doi: 10.1007/s10014-023-00459-4. 2023
3	Yusuke Funakoshi, Yuriko Sugihara, Atsuhito Uneda, Takuma Nakashima, <u>Hiromichi Suzuki</u> . Recent advances in the molecular understanding of medulloblastoma. <i>Cancer Sci.</i> 114(3):741-749. doi: 10.1111/cas.15691. 2023
4	Liam D. Hendrikse, Parthiv Haldipur, Olivier Saulnier, Jake Millman, Alexandria H. Sjoboen, Anders Erickson, Winnie Ong, Victor Gordon, Ludivine Coudière-Morrison, Audrey L. Mercier, Mohammad Shokouhian, Raúl A. Suárez, Michelle Ly, Stephanie Borlase, David S. Scott, Maria C. Vladioiu, Hamza Farooq, Olga Sirbu, Takuma Nakashima, Shohei Nambu, Yusuke Funakoshi, Alec Bahcheli, J. Javier Diaz-Mejia, Joseph Golser, Kathleen Bach, Tram Phuong-Bao, Patryk Skowron, Evan Y. Wang, Sachin A. Kumar, Polina Balin, Abhirami Visvanathan, John J.Y. Lee, Ramy Ayoub, Xin Chen, Xiaodi Chen, Karen L. Mungall, Betty Luu, Pierre Bérubé, Yu C. Wang, Stefan M. Pfister, Seung-Ki Kim, Olivier Delattre, Franck Bourdeaut, François P. Doz, Julien Masliah-Planchon, Wiesława A. Grajkowska, James Loukides, Peter Dirks, Michelle Fèvre-Montange, Anne Jouvét, Pim J. French, Johan M. Kros, Karel Zitterbart, Swneke D. Bailey, Charles G. Eberhart, Amulya A.N. Rao, Caterina Giannini, James M. Olson, Miklós Garami, Peter Hauser, Joanna J. Phillips, Young S. Ra, Carmen de Torres, Jaume Mora, Kay K.W. Li, Ho-Keung Ng, Wai S. Poon, Ian F. Pollack, Enrique López-Aguilar, G. Yancey Gillespie, Timothy E. Van Meter, Tomoko Shofuda, Rajeev Vibhakar, Reid C. Thompson, Michael K. Cooper, Joshua B. Rubin, Toshihiro Kumabe, Shin Jung, Boleslaw Lach, Veronica Ferrucci, Pasqualino de Antonellis, Massimo Zollo, Shenandoah Robinson, Duncan S. Stearns, Erwin G. Van Meir, Paola Porrati, Gaetano Finocchiaro, Maura Massimino, Carlos G. Carlotti, Claudia C. Faria, Martine F. Roussel, Frederick Boop, Jennifer A. Chan, Kimberly A. Aldinger, Ferechte Razavi, Evelina Silvestri, Roger E. McLendon, Eric M. Thompson, Marc Ansari, Maria L. Garre, Fernando Chico, Pilar Eguía, Mario Pérezpeña, A. Sorana Morrissy, Florence M.G. Cavalli, Xiaochong Wu, Craig Daniels, Jeremy N. Rich, Steven J.M. Jones, Richard A. Moore, Marco A. Marra, Xi Huang, Jüri Reimand, Poul H.B. Sorensen, Robert J. Wechsler-Reya, William A. Weiss, Trevor J. Pugh, Livia Garzia, Claudia L. Kleinman, Lincoln D. Stein, Nada Jabado, David Malkin, Olivier Ayrault, Jeffrey A. Golden, David W. Ellison, Brad Doble, Vijay Ramaswamy, Tamra E. Werbowetski-Ogilvie, <u>Hiromichi Suzuki (Co-corresponding)</u> , Kathleen J. Millen, Michael D. Taylor, Failure of human rhombic lip differentiation constitutes medulloblastoma. <i>Nature</i> , 609(7929) :1021-1028. 2022

5	<p>Kentaro Watanabe, Shunsuke Kimura, Masafumi Seki, Tomoya Isobe, Yasuo Kubota, Masahiro Sekiguchi, Aiko Sato-Otsubo, Mitsuteru Hiwatari, Motohiro Kato, Akira Oka, Katsuyoshi Koh, Yusuke Sato, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Tomoko Kawai, Kenichiro Hata, Hiroo Ueno, Yasuhito Nannya, Huromichi Suzuki, Kenichi Yoshida, Yoichi Fujii, Genta Nagae, Hiroyuki Aburatani, Seishi Ogawa, Junko Takita. Identification of the ultrahigh-risk subgroup in neuroblastoma cases through DNA methylation analysis and its treatment exploiting cancer metabolism. <i>Oncogene</i>. Nov;41(46):4994-5007. 2022</p>
6	<p>Yasuhide Takeuchi, Kenichi Yoshida, Adriane Halik, Annegret Kunitz, Huromichi Suzuki, Nobuyuki Kakiuchi, Yusuke Shiozawa, Akira Yokoyama, Yoshikage Inoue, Tomonori Hirano, Tetsuichi Yoshizato, Kosuke Aoki, Yoichi Fujii, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Berit Maria Pfitzner, Lars Bullinger, Masahiro Hirata, Keita Jinnouchi, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Takeshi Okamoto, Hironori Haga, Seishi Ogawa, Frederik Damm. The landscape of genetic aberrations in myxofibrosarcoma. <i>Int J Cancer</i>. Aug 15;151(4):565-577. 2022</p>
7	<p>Takaki Omura, Masamichi Takahashi, Makoto Ohno, Yasuji Miyakita, Shunsuke Yanagisawa, Yukie Tamura, Miyu Kikuchi, Daisuke Kawauchi, Tomoyuki Nakano, Tomohiro Hosoya, Hiroshi Igaki, Kaishi Satomi, Akihiko Yoshida, Kuniko Sunami, Makoto Hirata, Tatsunori Shimo, Kazuki Sudo, Hitomi S Okuma, Kan Yonemori, Huromichi Suzuki, Koichi Ichimura, Yoshitaka Narita. Clinical Application of Comprehensive Genomic Profiling Tests for Diffuse Gliomas. <i>Cancers</i>. May 16;14(10):2454. 2022</p>

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023/12/5	第 41 回日本脳腫瘍学会、鈴木啓道、中島拓真、大野誠、杉野弘和、高橋雅道、舟越勇介、南部翔平、柳澤俊介、山本諒、宇塚岳夫、荒川芳輝、齋藤竜太、花谷亮典、石田穰治、吉本幸司、成田善孝、脳腫瘍に対する標的シークエンスパネルの開発と応用
2	2023/12/4	第 41 回日本脳腫瘍学会、山本諒、中島拓真、杉原由利子、舟越勇介、後藤洋徳、牛田英里、山崎夏維、山崎文之、五味玲、荒川芳輝、鷺尾佳奈、立石健祐、鈴木智成、齋藤竜太、成田善孝、信澤純人、鈴木啓道、Astroblastoma の分子異常機構と腫瘍進展様式の解明
3	2023/12/3	第 41 回日本脳腫瘍学会、中島拓真、舟越勇介、畝田篤仁、南部翔平、田中將太、石田穰治、齋藤竜太、花谷亮典、吉本幸司、成田善孝、鈴木啓道、大規模マルチオミクス解析による Glioblastoma, IDH-wild type の分子異常機構の解明
4	2023/12/3	第 41 回日本脳腫瘍学会、杉野弘和、中島拓真、山本諒、杉原由里子、石田穰治、立石健祐、河村淳史、成田善孝、信澤純人、鈴木啓道、Low-grade diffusely infiltrative tumor with INI1 deficiency の分子的特徴の解明
5	2023/11/17	米国脳腫瘍学会 2023、中島拓真、舟越勇介、畝田篤仁、南部翔平、田中將太、石田穰治、齋藤竜太、花谷亮典、吉本幸司、成田善孝、鈴木啓道、マルチオミクス解析が明らかにする悪性神経膠腫の腫瘍間・腫瘍内多様性
6	2023/10/26	日本脳神経外科学会第 82 回学術総会、鈴木啓道、中島拓真、舟越勇介、金森政之、隈部俊宏、鈴木智成、木下学、園田順彦、荒川芳輝、永根基雄、田中將太、石田穰治、齋藤竜太、花谷亮典、吉本幸司、成田善孝、脳腫瘍の全ゲノム解析
7	2023/10/25	日本脳神経外科学会第 82 回学術総会、鈴木啓道、中島拓真、舟越勇介、杉原由利子、山本諒、園田順彦、永根基雄、黒住和彦、鈴木智成、隈部俊宏、田中將太、石田穰治、金森政之、成田善孝、齋藤延人、マルチオミクス解析による中枢神経細胞腫の分子基盤の解明
8	2023/10/25	日本脳神経外科学会第 82 回学術総会、中島拓真、山本諒、大野誠、杉野弘和、高橋雅道、舟越勇介、南部翔平、畝田篤仁、柳澤俊介、宇塚岳夫、荒川芳輝、花谷亮典、石田穰治、吉本幸司、齋藤竜太、成田善孝、鈴木啓道、脳腫瘍特化型遺伝子パネル検査による網羅的迅速分子診断法の確立
9	2023/9/23	第 82 回日本癌学会学術総会、鈴木啓道、U1 small nuclear RNA 変異の病態と展望

10	2023/9/23	第 82 回日本癌学会学術総会、鈴木啓道、悪性脳腫瘍に対する新規遺伝子異常の発見と分子基盤の解明
11	2023/9/23	第 82 回日本癌学会学術総会、中島拓真、舟越勇介、畝田篤仁、南部翔平、田中將太、石田穰治、齋藤竜太、花谷亮典、吉本幸司、成田善孝、鈴木啓道、マルチオミクス解析が明らかにする悪性神経膠腫の腫瘍間・腫瘍内多様性
12	2023/9/22	第 82 回日本癌学会学術総会、鈴木啓道、脳腫瘍に対するゲノム・エピゲノム解析の臨床および基礎研究への展望
13	2023/9/21	第 82 回日本癌学会学術総会、鈴木啓道、ショートリードシーケンスの応用による新規遺伝子異常の発見
14	2023/9/21	第 82 回日本癌学会学術総会、中島拓真、矢島寛久、畝田篤仁、杉原由利子、山本諒、園田順彦、永根基雄、黒住和彦、鈴木智成、隈部俊宏、田中將太、石田穰治、金森政之、成田善孝、鈴木啓道、マルチオミクス解析による中枢神経細胞腫の全貌
15	2023/9/21	第 82 回日本癌学会学術総会、山本諒、中島拓真、杉原由利子、舟越勇介、立石健祐、鈴木智成、齋藤竜太、成田善孝、信澤純人、鈴木啓道、星芽腫の分子異常機構と腫瘍進展様式の解明
16	2023/9/21	第 82 回日本癌学会学術総会、杉原由利子、中島拓真、畝田篤仁、藤井陽一、佐藤悠佑、矢島 寛、山本 諒、久米 春喜、鈴木啓道、上部尿路上皮癌におけるオープンクロマチン領域の変化
17	2023/7/21	Workshop on Cancer Research for Well-being 2023、中島拓真、舟越勇介、山本諒、杉原由利子、南部翔平、荒川芳輝、田中將太、石田穰治、齋藤竜太、花谷亮典、吉本幸司、成田善孝、鈴木啓道、マルチオミクス解析を用いた膠芽腫の腫瘍内腫瘍間多様性の解明
18	2023/7/21	Workshop on Cancer Research for Well-being 2023、山本諒、中島拓真、杉原由利子、舟越勇介、立石健祐、鈴木智成、齋藤竜太、成田善孝、信澤純人、鈴木啓道、星芽腫の分子異常機構と腫瘍進展様式の解明
19	2023/7/21	Workshop on Cancer Research for Well-being 2023、杉原由利子、上部尿路上皮癌におけるオープンクロマチン領域の変化
20	2023/7/6	第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会 第 66 回日本神経化学会大会合同大会、鈴木啓道、マルチオミクス解析によるグリオーマの病態解明
21	2023/5/27	第 41 回日本脳腫瘍病理学会、中島拓真、舟越勇介、畝田篤仁、田中將太、石田穰治、齋藤竜太、花谷亮典、吉本幸司、成田善孝、鈴木啓道、大規模全ゲノムおよびトランスクリプトーム解析による Glioblastoma, IDH-wild type の多
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		

2		
3		
4		
5		
6		