腫瘍性骨軟化症の一例において
新規融合遺伝子である NIPBL-BEND2 を発見

名古屋大学医学部附属病院希少がんセンターの酒井智久(さかい ともひさ)病院助教、リハビリテーション科の西田佳弘(にしだ よしひろ)病院教授、名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野の奥野友介(おくの ゆうすけ)教授らの研究グループは、腓骨に発生した腫瘍性骨軟化症*1 の原因腫瘍(骨芽細胞腫様リン酸塩尿性間葉系腫瘍、Phosphaturic mesenchymal tumor: 以下 PMT)に対して遺伝子解析を行い、その成果を報告しました。

PMT は線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)*2 を産生し骨軟化症を引き起こす稀な腫瘍です。融合遺伝子 FN1-FGFR1 と FN1-FGF1 が 病態と関連すると報告されていましたが、それらの融合遺伝子を持たない PMT の病態は明らかになっていません。本研究グループは 1 例の高 FGF23 血症を伴う腓骨発生の骨芽細胞様 PMT に対して次世代シーケンサー*3 という精密な解析法を駆使して解析を行い、現在までに報告されていない NIPBL-BEND2 融合遺伝子を発見しました。この融合遺伝子を HEK293T 細胞株と MG63 細胞株に導入したところ、ともに有意な細胞の増殖を認めました。また、融合遺伝子を導入した HEK293T 細胞株では、細胞増殖に関連する MYC シグナル伝達経路に関連する遺伝子の有意な発現上昇を認めました。この結果から、新規融合遺伝子 NIPBL-BEND2 は MYC シグナル伝達経路*4 を介して細胞の増殖に関与していることが示唆され、今までに報告されている FN1-FGFR1 または FN1-FGF1 融合遺伝子を認めない PMT の病因の一つである可能性があります。

本研究成果は、国際科学誌『Frontiers in oncology』に掲載されました。(米国東部標準時間 2023 年 1 月 5 日付の電子版)。

ポイント

○ PMT の 1 例において新規融合遺伝子 NIPBL-BEND2 を検出した

○ NIPBL-BEND2 は MYC シグナル伝達経路を介して細胞増殖に関与し、PMT の病因となっている可能性がある

1. 背景

腫瘍性骨軟化症を引き起こす原因腫瘍であるリン酸塩尿性間葉系腫瘍(Phosphaturic mesenchymal tumor: PMT)は全身の骨・軟部ともに発生しうる非常に稀な間葉系腫瘍であり、骨芽細胞様 PMT はその一種です。80%程度の症例で線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)を産生し、腎尿細管でのリンの再吸収を阻害することで腫瘍性骨軟化症を引き起こすと報告されています。

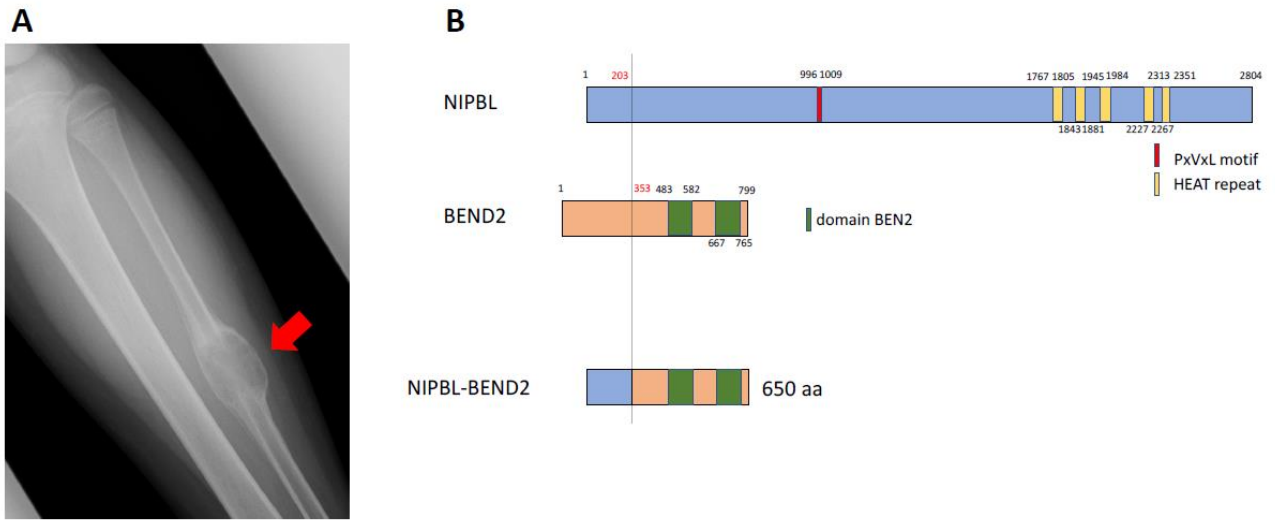
PMT における融合遺伝子は 2015 年に FN1-FGFR1 が初めて報告され、現在までに FN1-FGFR1 と FN1-FGF1 が報告されています。これらの融合遺伝子は FGF1-FGFR1 シグナル経路に関与し FGF23 の過剰産生をもたらすと考えられており、約半数の PMT 症例で融合遺伝子 FN1-FGFR1 または FN1-FGF1 が検出されたと報告されていますが、これらの融合遺伝子が検出されない PMT の病態は明らかになっていません。

PMT の病態解明を目的とし、本研究グループは高 FGF23 血症を伴う腓骨発生骨芽細胞様 PMT の一例（図1A）に次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行いました。

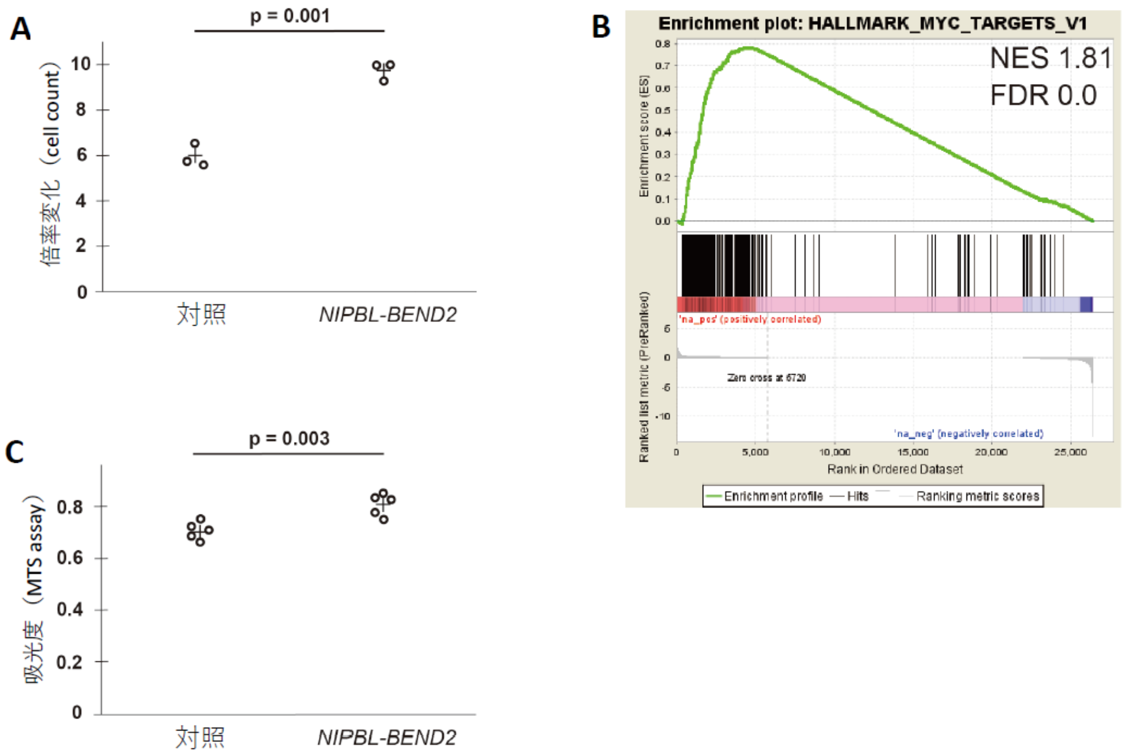
2. 研究成果

RNA シーケンス解析*5 の結果、FN1-FGFR1 及び FN1-FGF1 は検出されませんでしたが、新規融合遺伝子 NIPBL-BEND2 が検出されました（図 1B）。NIPBL-BEND2 融合遺伝子をクローニングし HEK293T 細胞株に導入したところ、導入を行っていない細胞株と比較して有意な細胞の増殖を認め、Gene set enrichment analysis*6 では MYC シグナル伝達経路関連遺伝子の有意な発現上昇を認めました（図 2A, 2B）。また、骨芽細胞系の細胞株である MG63 においても融合遺伝子 NIPBL-BEND2 を導入することで有意な細胞の増殖を認めました（図 2C）。

（図 1）



（図 2）



3.　今後の展開

　骨芽細胞様 PMT において検出された新規融合遺伝子 NIPBL-BEND2 は MYC シグナル伝達経路を介して細胞の増殖に関与していることが示唆され、今までに報告されている FN1-FGFR1 または FN1-FGF1 融合遺伝子を認めない PMT の病因の一つである可能性があります。一例での検出のみであり、今後より多くの症例での検証、機能の解析を行う必要があります。

4. 用語説明

＊1. 腫瘍性骨軟化症：腫瘍が過剰産生した FGF23 により低リン血症が生じる骨の石灰化障害です。骨痛、筋力低下、骨折などの症状があります。

＊2. FGF23：血中リン濃度の調節を行うホルモンです。主に骨細胞から分泌され、腎臓からのリン排泄促進やビタミンD活性の抑制などを行っています。

＊3. 次世代シーケンサー： DNA などの塩基配列を読み取る装置をシーケンサーといいます。「次世代シーケンサー」は従来の「第 1 世代シーケンサー」と対比させて使われる用語です。次世代シーケンサーでは従来のものと比べて大量の塩基配列を低コストで迅速に解析することが可能です。

＊4. MYC シグナル伝達経路：細胞周期の調節、細胞増殖、分化、自死（アポトーシス）に関連する細胞内のシグナル伝達経路の一つです。

＊5. RNA シーケンス解析：次世代シーケンサーを用いて RNA の塩基配列を網羅的に解析する手法を指します。融合遺伝子の網羅的な検出や、網羅的な遺伝子発現定量解析を行うことができます。

＊6. Gene set enrichment analysis： 遺伝子発現解析法の一つで、「二群間で発現が異なる遺伝子が特定の遺伝子セットに偏っているかどうか」を調べる手法です。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Frontiers in Oncology

論文タイトル：Case report: Novel NIPBL-BEND2 fusion gene identified in osteoblastoma-like phosphaturic mesenchymal tumor of the fibula

著者・所属：

Tomohisa Sakai[1,2], Yusuke Okuno[3], Norihiro Murakami[4], Yoshie Shimoyama[5], Shiro Imagama[1] and Yoshihiro Nishida* [1,2,6]

[1]Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

[2]Rare Cancer Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

[3]Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

[4]Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

[5]Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

[6]Department of Rehabilitation Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

DOI : 10.3389/fonc.2022.956472

English ver.
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Fro_230207en.pdf