

文部科学記者会・科学記者会

厚生労働記者会・厚生日比谷記者クラブ 同時発表

2025年7月30日

横浜市立大学

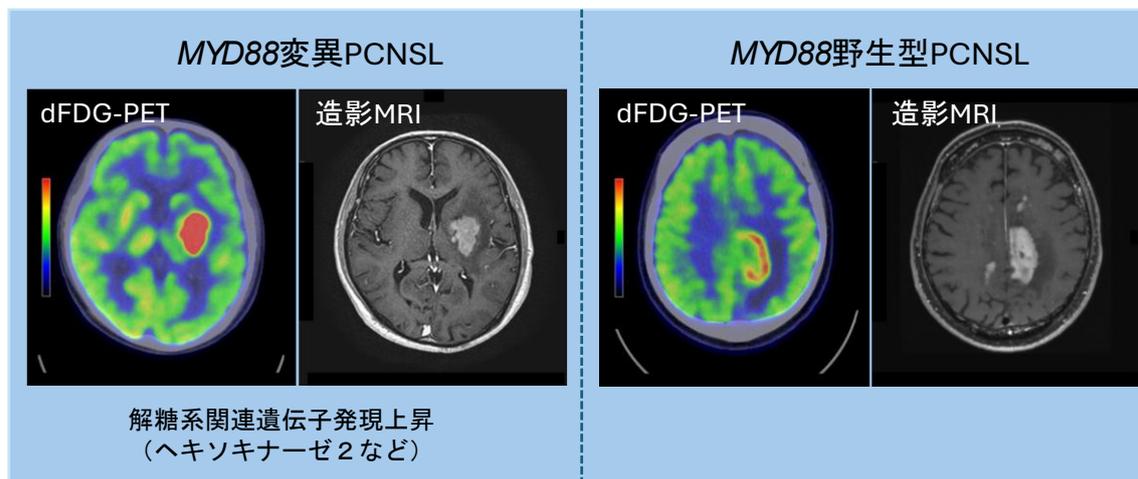
脳悪性リンパ腫の遺伝子異常を判定する画像検査法を開発 最新型の半導体 PET 画像で可視化

横浜市立大学医学部の佐々木麻結さん（5年生）、寺岡夕里さん（2年生）、同大学院医学研究科 放射線診断学に加藤真吾准教授、宇都宮大輔教授、脳神経外科学の立石健祐准教授、山本哲哉教授らを中心とした研究グループは、中枢神経系原発悪性リンパ腫*1（Primary Central Nervous System Lymphoma: PCNSL）において重要な遺伝子異常の一つである *MYD88* 遺伝子変異の存在を、非侵襲的な半導体 PET（positron emission tomography）検査により高精度で予測可能であることを明らかにしました。

本研究成果は 国際学術誌「American Journal of Neuroradiology (AJNR)」に掲載されました（2025年7月21日オンライン公開）。

研究成果のポイント

- PCNSL の主要な遺伝子異常である *MYD88* 変異は解糖系を活性化する。
- 半導体 PET は *MYD88* 変異による解糖系の活性化を可視化する。
- 半導体 PET は PCNSL に対する個別化医療を支える画像検査法となりうる。



図：MYD88 変異型、野生型 PCNSL の digital FDG-PET（左）と造影 MRI 画像（右）

研究背景

中枢神経系原発悪性リンパ腫（Primary Central Nervous System Lymphoma：PCNSL）は、全身性の悪性リンパ腫よりも予後不良であり、新しい治療法や診断法の開発が臨床成績の改善には不可欠です。この疾患の分子病態を解明することを目的に、大規模の遺伝子解析を

行い、*MYD88* 遺伝子異常が PCNSL において高頻度に認められることを我々はこれまでに報告してきました [1]。このような遺伝子解析結果を踏まえ、PCNSL に対する治療アプローチとして、*MYD88* 変異などの遺伝子異常の有無に基づく個別化治療が近年開発されつつあります。また我々は、*MYD88* 変異が糖代謝経路である解糖系を活性化することで PCNSL の増殖が促されることを見出してきました [2]。

一方、個別化治療戦略の実用化に向けた課題として、遺伝子異常の有無を迅速かつ正確に評価する診断技術の確立が挙げられます。PCNSL は中枢神経に局在する特性から、病変部位を対象とした生検が困難であり、また診断の際には侵襲を伴うため、発症早期の段階で遺伝子型に基づく治療戦略を立案することは容易なことではありません。そのため、より低侵襲かつ迅速に分子情報を判定可能な神経画像診断技術の開発が求められてきました。

近年登場した半導体 PET (digital PET: dPET) スキャナーは、従来では検出が難しかった微小病変や境界不明瞭な病変も描出可能となり、病期分類、治療計画、予後評価において優れた性能を示しています。我々はこの技術に着目し、dPET を用いることで *MYD88* 変異に起因する高い解糖活性を非侵襲的に定量化できるのではという仮説を立てました。本研究では、糖代謝を反映するフルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた dPET (dFDG-PET^{*2}) による PCNSL 患者の *MYD88* 変異の有無の予測可否を検討することを目的とし、dFDG-PET と従来のアナログ PET (aFDG-PET) の画像所見を比較することで、FDG 集積と *MYD88* 変異との関連を解析しました。

研究内容

■研究対象および方法

画像検査と手術による摘出標本を用いた病理組織診断にて中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) と診断された 54 名の患者さん (55 病変) を対象に、画像データならびに遺伝子解析データを後方視的に解析しました。画像評価には MRI 検査とともに FDG-PET 検査データを用いて、最大標準化摂取値 (SUVmax) や腫瘍対背景比 (tumor to background ratio: TBR) などの数値を測定しました。PET 検査には、高解像度の dFDG-PET および従来型の aFDG-PET の 2 種を用いました。腫瘍組織は病理組織学的診断とともに遺伝子解析を行い、*MYD88* 遺伝子変異の有無について評価しました。また遺伝子発現量を測定するために RNA シークエンスを行い、*MYD88* 変異及び野生型の PCNSL 間で遺伝子発現やシグナル経路の活性に違いがあるか検討を行いました。

■結果

全 55 病変のうち、*MYD88* 変異は 41 病変 (74.5%) に認められました。*MYD88* 変異の有無による MRI 所見の変化は認められませんでした。FDG-PET 検査は 55 病変中 34 病変 (61.8%) が dFDG-PET、21 病変 (38.2%) が aFDG-PET を用いました。dFDG-PET 群において、*MYD88* 変異を有する腫瘍は、野生型と比較して SUVmax (30.2 ± 9.9 vs. 19.3 ± 7.2 , $P =$

0.006) および TBR (6.1 ± 1.5 vs. 3.5 ± 1.3 , $P < 0.001$) で、有意に高い値を示していました (図 1)。

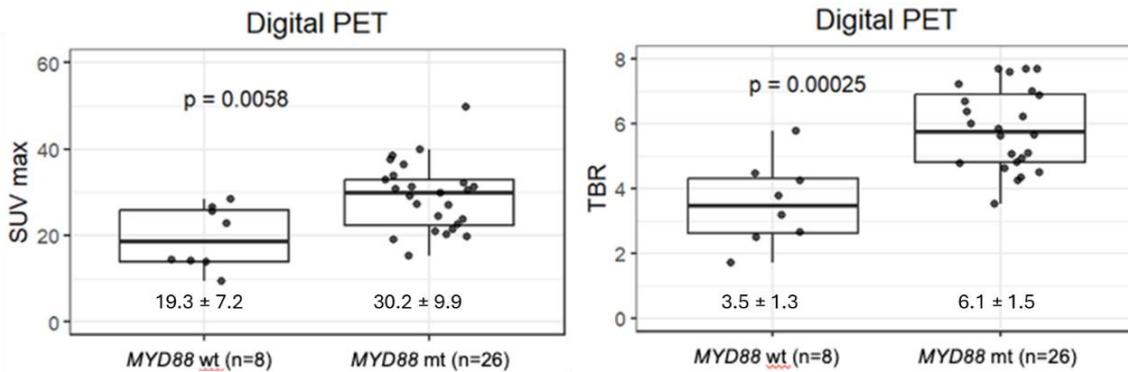


図 1 : MYD88 変異型 (mt)、野生型 (wt) PCNSL における Digital FDG-PET 所見

これに対して、aFDG-PET 群では SUVmax において有意差が認められたものの ($P = 0.01$)、TBR については、有意差は検出されませんでした ($P = 0.38$)。dFDG-PET による TBR の Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析では、カットオフ値 4.49 における曲線下面積 (AUC) は 0.913 (95%信頼区間: 0.954–1.000) であり、MYD88 変異の検出において感度 88%、特異度 88%と高い値を示しました (図 2)。さらに、多変量ロジスティック回帰解析においては、dFDG-PET における SUVmax および TBR が MYD88 変異の独立した予測因子として同定されました。

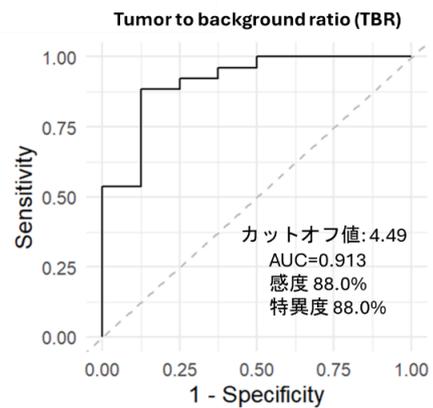


図 2 : MYD88 変異有無の判定

この画像解析結果が MYD88 遺伝子変異の違いに起因するものかを分子学的な面から検証するため、33 症例由来の腫瘍検体 (MYD88 変異 23 例、野生型 10 例) を用いて RNA シークエンスを行い、遺伝子発現量を解析しました。エンリッチメント解析 (GSEA) の結果、MYD88 変異を有する腫瘍では、野生型と比較して解糖系関連経路 ($P < 0.001$) の有意な活性化が認められました。またトランスクリプトーム・プロファイリングでは、MYD88 変異型腫瘍においてヘキソキナーゼ 2 を含む複数の解糖系酵素を制御する遺伝子の発現が広範に上昇しており、GSEA の結果との一貫性が示されました。これらの分子データは、MYD88 変異型の PCNSL において解糖系代謝が特に活性化していることを示しており、dFDG-PET における FDG 集積の増加と整合する生物学的根拠であることを見出しました。

今後の展開

dFDG-PET における FDG 集積の程度が、*MYD88* 変異に関連する明確な神経画像学的特徴として同定されました。本研究で見出された知見は、PCNSL における画像検査を用いた分子分類を支援するツールとして、dFDG-PET の有用性を示唆するものであり、今後の個別化治療戦略を支援する画像検査としての発展が期待されます。

研究費

本研究は、横浜市立大学学長裁量事業 第 5 期、第 6 期戦略的研究推進事業、YCU かもめプロジェクト、日本学術振興会科学研究費助成事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 「革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)」などの支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル：Digital FDG-PET detects *MYD88* mutation-driven glycolysis in primary central nervous system lymphoma

著者：Mayu Sasaki*, Yuri Teraoka*, Ayumi Kato, Tadaaki Nakajima, Yoshinobu Ishiwata, Yohei Miyake, Hirokuni Honma, Taishi Nakamura, Naoki Ikegaya, Yutaro Takayama, Osamu Yazawa, Shungo Sawamura, Akito Oshima, Hiroaki Hayashi, Wei Kai Ye, Kanoko Sasaoka, Yukie Yoshii, Satoshi Fujii, Ukihide Tateishi, Tetsuya Yamamoto, Daisuke Utsunomiya, Shingo Kato#, Kensuke Tateishi#

*筆頭著者 #責任著者

掲載雑誌：American Journal of Neuroradiology (AJNR)

DOI：doi.org/10.3174/ajnr.A8935



用語説明

*1 中枢神経系原発悪性リンパ腫 (Primary Central Nervous System Lymphoma: PCNSL)：脳や脊髄に限局して発生する悪性リンパ腫を指す。全身性悪性リンパ腫に比べて *MYD88* 変異を多く有することが、PCNSL の分子遺伝学的な特徴とされている。

*2 digital FDG-PET：FDG-PET は糖代謝を反映する薬剤を投与する画像検査で、解糖系が亢進している腫瘍では高い FDG 集積を示すことを特徴とする。digital FDG-PET は、微量の放射性同位体から放出されるガンマ線を直接検出することで、従来のアナログ PET と比較して高い空間分解能と感度を実現する。

参考文献

- 1) Nakamura T, Tateishi K et al. Recurrent mutations of *CD79B* and *MYD88* are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:279-90.
- 2) Tateishi K et al. A Hyperactive RelA/p65-Hexokinase 2 Signaling Axis Drives Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer Res* 2020;80:5330-43.