



Title	Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject
Author(s)	Wei-Ning, Wang
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92879">https://hdl.handle.net/11094/92879</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 論 文 内 容 の 要 旨

## Synopsis of Thesis

氏 名 Name	王 維寧
論文題名 Title	Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject (同一神経線維腫症I型症例の臨床型によるtranscriptional profileの相違)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Neurofibromatosis 1 (NF1) is a prevalent hereditary neurocutaneous disorder. Among the clinical phenotypes of NF1, cutaneous neurofibroma (cNF) and plexiform neurofibroma (pNF) have distinct clinical manifestations, and pNF should be closely monitored due to its malignant potential. However, the detailed distinct features of NF1 phenotypes remain unknown.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>To determine whether the transcriptional features and microenvironment of cNF and pNF differ, single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) was performed on isolated cNF and pNF cells from the same patient. Six cNF and five pNF specimens from different subjects were also immunohistochemically analyzed. Our findings revealed that cNF and pNF had distinct transcriptional profiles even within the same subject. pNF is enriched in Schwann cells with characteristics similar to their malignant counterpart, fibroblasts with a cancer-associated fibroblast-like phenotype, angiogenic endothelial cells, and M2-like macrophages, whereas cNF is enriched in CD8 T cells with tissue residency markers. The results of immunohistochemical analyses performed on different subjects agreed with those of scRNA-seq.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>This study found that cNF and pNF, the different NF phenotypes in NF1 from the same subject, are transcriptionally distinct in terms of the cell types involved, including T cells.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 王 維寧		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 藤 孝
	副 査	大阪大学教授 久保 直貴
	副 査	大阪大学寄附講座教授 王 丹 貞人

論文審査の結果の要旨

神経線維腫症1 (NF1) は、遺伝性の神経皮膚疾患として広く知られています。NF1の臨床表現型のうち、皮膚神経線維腫 (cNF) と叢状神経線維腫 (pNF) は異なる臨床症状を示し、pNFは悪性腫瘍の可能性があるので注意深く観察する必要があります。しかし、NF1の表現型の詳細な特徴については、まだ不明である。

cNFとpNFの転写の特徴や微小環境が異なるかどうかを調べるため、同一患者から分離したcNFとpNFの細胞について、シングルセルRNAシーケンス (scRNA-seq) を実施しました。また、異なる患者から採取した6つのcNF及び5つのpNFの検体を免疫組織化学的に解析した。その結果、cNFとpNFは同一人物であっても異なる転写プロファイルを持つことが明らかになった。pNFは、悪性腫瘍に似た特徴を持つシュワン細胞、cancer-associated fibroblasts様表現型を持つ線維芽細胞、angiogenicな内皮細胞、M2様マクロファージに富むのに対し、cNFはtissue residencyマーカーを持つCD8T細胞に富むことがわかった。また、異なる患者で行った免疫組織化学的解析の結果は、scRNA-seqの結果と一致した。

本研究では、同一対象者のNF1における異なるNF表現型であるcNFとpNFが、T細胞を含む関与する細胞種の観点から転写的に異なることを明らかにした。

本研究が上記に示したように遺伝的背景や免疫の視点から病態を明らかにし、治療法のない希少難治性疾患の新しい治療法の開発に貢献した素晴らしい内容であるため、申請者が博士(医学)学位取得基準を満たし、本論文が学位の授与に値すると思われる。