

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09520

研究課題名(和文) 網羅的代謝産物解析による星細胞腫の悪性転化機序解明と早期診断への応用

研究課題名(英文) metabolome analysis focusing on the malignant transformation of astrocytoma

研究代表者

金森 政之 (Masayuki, Kanamori)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：60420022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：星細胞腫悪性転化、星細胞腫と乏突起膠腫の術中鑑別に有用な代謝産物を探索した。凍結組織でイオントラップ型質量分析計によるメタボローム解析をおこなった。直交部分最小二乗法・判別分析で候補化合物を絞った。の候補としてUric acid、の候補としてHypoxanthine, Inosine, Cystineを候補として挙げた。Validationでは Uric acidのAUC 0.75、Hypoxanthine, Inosine, Proline, CystineでAUC 0.74, 0.73, 0.74であった。代謝産物濃度から悪性度評価、乏突起膠腫と星細胞腫の鑑別が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍の鑑別診断、悪性度評価は実臨床では画像診断、病理診断に負うところが大きい。本研究では網羅的な代謝産物解析をおこない鑑別診断、悪性度評価に有用なバイオマーカーを同定した。これまでにこのようなアプローチでの解析はない。代謝産物の測定は20分以内に結果がでるため術中迅速組織診断に新たな情報が加わることで証明され、他臓器腫瘍にも応用可能な方法を開発した点が本研究での意義である。

研究成果の概要(英文)：We searched for useful metabolites for (1) malignant transformation of astrocytoma and (2) intraoperative differentiation of astrocytoma and oligodendroglioma. Metabolome analysis was performed on the frozen tissue using an ion trap type mass spectrometer. Uric acid was listed as a candidate for (1), and Hypoxanthine, Inosine, and Cystine were listed as candidates for (2). In Validation, (1) Uric acid had AUC 0.75, and (2) Hypoxanthine, Inosine, Proline, and Cystine had AUC 0.74, 0.73, 0.74. It was possible to evaluate the malignancy from the metabolite concentration and distinguish between oligodendroglioma and astrocytoma.

研究分野：悪性脳腫瘍のバイオマーカー

キーワード：astrocytoma oligodendroglioma malignant transformation biomarker

## 1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍の鑑別診断、悪性度評価は実臨床では画像診断、病理診断に負うところが大きい。しかし摘出術の方針を決定するためにはこれらの方法で組織診断、悪性度評価は改善の余地がある。そこで腫瘍内の代謝産物を網羅的に解析し組織診断、悪性度評価に有用なバイオマーカーを同定し、術中の迅速で正確な診断につながるバイオマーカー探索をおこなった。

## 2. 研究の目的

研究の目的: IDH遺伝子変異型星細胞腫の悪性転化の基盤となる代謝産物を同定することを目的に検討を行った。化学療法・放射線治療への感受性の違いから、積極的な摘出が必要な星細胞腫とある程度の残存は許容される乏突起膠腫の鑑別を術中に行うために両者の鑑別に有用な代謝産物を探索した。

## 3. 研究の方法

2019年度から東北大学脳神経外科で摘出をおこなった IDH 変異型腫瘍の凍結検体 43 例(グレード II, III 星細胞腫 14 例、膠芽腫 8 例、グレード II, III 乏突起膠腫 21 例)を対象とした。これらの症例から得られた脳腫瘍組織を 10 倍量の 0.1%メタノールとともにホモジネートし、その上清を用い正イオンモード、負イオンモードでイオントラップ型質量分析計(Orbitrap mass spectrometer)によるメタボローム解析をおこない、各サンプルからスペクトルデータを収集した。これらからマーカー候補分子の探索を直交部分最小二乗法・判別分析を用いて星細胞腫、乏突起膠腫間、および各組織型間で強度に差があるピークを同定した。その後選択したピークについてデータベースを用いて候補化合物の情報を得て、細胞の増殖などに関与しうる低分子化合物に絞り込んだ。

## 4. 研究成果

の候補としてUric acid、の候補としてHypoxanthine, Inosine, Cystineを候補として挙げた。マーカー候補分子の同定、MS/MS条件の検討、脳腫瘍サンプルでの定量分析をおこなった。これらの定量値からROC解析をおこなった。では悪性度の高い膠芽腫とそれ以外の星細胞腫の鑑別においてAUC 0.79、ではROC解析にHypoxanthine, Inosine, Proline, CystineでAUC 0.85, 0.88, 0.81とそれぞれ良好な結果が得られた。さらにValidation コホートとして凍結検体26例(グレードII, III星細胞腫10例、膠芽腫4例、グレードII, III乏突起膠腫12例)の組織中のUric acid, Hypoxanthine, Inosine, Cystineを定量した。ROC解析の結果、の検討ではUric acidのAUC 0.75、Hypoxanthine, Inosine, Proline, CystineでAUC 0.74, 0.73, 0.74であった。さらに詳細にデータを解析すると、IDH変異型腫瘍全体ではUric acid 130 ng/ml以上では23例中14例(61%)が再発、Uric acid 130 ng/ml未満では45例中8例(18%)が再発したのみであった。では、Hypoxanthine 1125 ng/ml以下、Inosine 1910 ng/ml以下、Cystine 30 ng/ml以下の場合、星細胞腫である陽性的中率は100%、78%、83%、Hypoxanthine 2620 ng/ml以上、Inosine 3505 ng/ml以上、Cystine 190 ng/ml以上で乏突起細胞腫である陽性的中率は69%、81%、85%であった。感度がそれぞれ50%以下と低いものの、一部の症例では代謝産物の測定が術中の悪性度評価、乏突起膠腫と星細胞

腫の鑑別に有用であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	富永 悌二  (TEIJI TOMINAGA)  (00217548)	東北大学・大学病院・教授   (11301)	
研究分担者	梅田 みか(渡辺みか)  (MIKA UMETA)  (20292344)	東北大学・大学病院・准教授   (11301)	
研究分担者	麦倉 俊司  (SYUNJI MUGIKURA)  (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授   (11301)	
研究分担者	前川 正充  (MASAMITSU MAEKAWA)  (70572882)	東北大学・大学病院・准教授   (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関