

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：32666

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K19623

研究課題名(和文)脳腫瘍のモード解析の概念に基づくNMR分析を用いた新規血清診断法の研究

研究課題名(英文)Novel serum diagnosis of brain tumors by NMR analysis based on mode analysis

研究代表者

足立 好司(Adachi, Koji)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00231928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳腫瘍は種類が多く、他疾患との鑑別の難しいものもあるため、画像のみでは診断が困難なことが多い。これを1回の血清検査を行うことにより脳腫瘍かどうか、更にグリオーマ系腫瘍か否かを判定できるかを検討した。<方法>グリオーマを含む脳腫瘍及び非腫瘍性脳疾患患者から採取した血清を用いてNMRモード解析を行った。<結果>本診断法により、患者血清を、グリオーマ、非グリオーマ系脳腫瘍、非腫瘍性脳疾患の3群に明確に分けることができた。この診断法は、脳腫瘍の存在の有無の判断、種類の特定に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NMRメタボロミクスは液体に含まれる複数の物質を同時かつ網羅的に化学分析する手法であるが、NMRモード解析は、メタボロミクスとは異なり、液体の動的性質をNMRモードという物理量で評価する。このモード解析は、僅か0.1mLの血清の1回のNMR実測値から多くの臨床情報を引き出せる点が画期的である。本技術を脳腫瘍に応用すると、脳腫瘍のスクリーニング、早期診断、治療方針の決定、治療効果の判定、予後予測に有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：There are many types of brain tumors, and some of them are difficult to distinguish from other disease, so it is often difficult to diagnose them using neuroimaging alone. We wanted to see if a single serology test could determine whether a patient had a brain tumor, a glial tumor or not. <method> NMR mode analysis was performed using serum collected from patients with brain tumors including gliomas and non-neoplastic brain diseases. <results> This diagnostic method clearly divided into three groups: gliomas, non-gliomatous brain tumors, and non-neoplastic brain diseases. It was suggested that this diagnostic method may be useful for determining the presence or absence of brain tumors and identifying their types.

研究分野：脳腫瘍学

キーワード：脳腫瘍 メタボロミクス モード解析 血清診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍は種類が多いが、それぞれの発生頻度が少ない稀少疾患である。他の脳疾患との鑑別も難しいものも多いため、画像のみでは特に病初期には診断が困難であることが多い。また、画像もCTでは被ばくの問題があったり、MRIでは時間がかかるため小児や意識障害例では撮影が簡単ではない。これを血清検査を1回行うことで脳腫瘍かどうかあるいはその種類まで特定できれば臨床的に非常に有用であると考えられた。

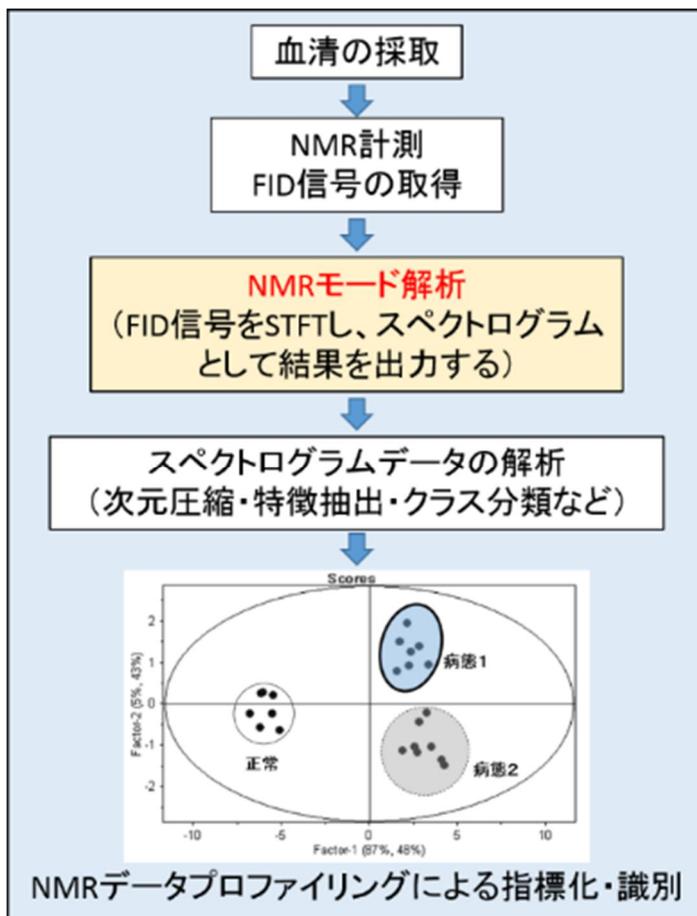
2. 研究の目的

脳腫瘍血清診断が可能になると、脳腫瘍患者の病勢モニタリングや健康人のスクリーニングに非常に役立つと考えられる。今回、われわれは脳腫瘍 nuclear magnetic resonance (NMR) モード解析と名付けた技術を応用して、血清診断できるかどうかを診ることを目的に研究を開始した。

NMR モード解析は、NMR-FID( free induction decays )信号を短時間 Fourier 変換( short-time Fourier transform; STFT )したもので、振動工学の解析法を NMR で液性物質の解析に応用したものである。この、全く新たなデータ解析技術を利用して、NMR 計測値による脳腫瘍の血清診断が可能かどうかを検討した。

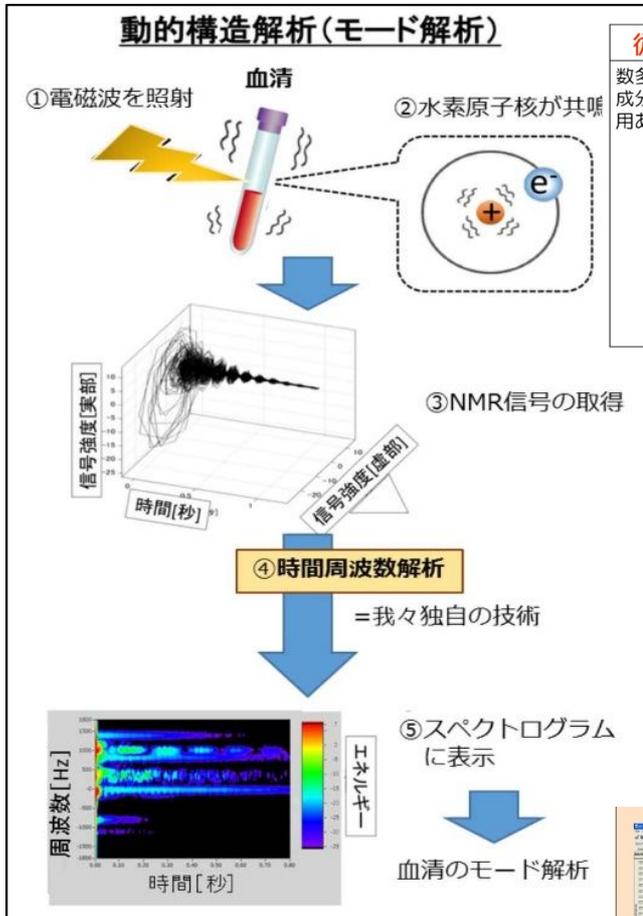
3. 研究の方法

脳腫瘍を含む脳疾患患者からの血液検体を集積した。検体は、グリオーマ群として乏突起細胞腫、乏突起星細胞腫、退形成性乏突起細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成星細胞腫、膠芽腫、上衣下巨細胞性星細胞腫の20例、非グリオーマ系脳腫瘍として、神経鞘腫、髄膜腫、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍、頭蓋咽頭腫の15例、非腫瘍性脳疾患として、もやもや病、線維性骨異形成、グリオシス、松果体嚢胞の6例のものを用いた。血清は遠心分離により細胞成分等の不溶分画を除去し、マイナス80度の超低温フリーザーに保存した。患者からは、血液生化学データ、核医学検査を含む画像所見、病理組織診断、臨床経過などの臨床情報も収集し、データ解析の際に検体毎の情報を振り返ることができるようにデータベース化した。NMR 計測に際しては、この情報を連結不可能な匿名化情報として保存した。また、WHO 脳腫瘍分類が2016年と2021年に遺伝子ベースのものに改訂されたため、検体の遺伝子情報を検索しアップデートした。



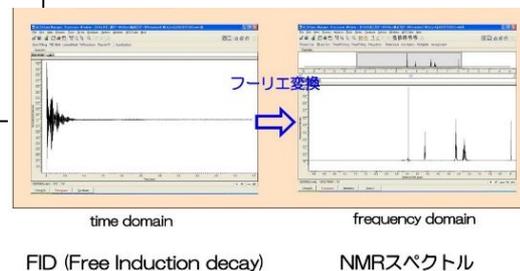
時間周波数解析 (STFT) 
$$STFT[m, f] = \sum_{i=mdM-\frac{L}{2}}^{mdM+\frac{L}{2}-1} s[i]h[i-mdM] \exp\left(-j\frac{2\pi fi}{F}\right).$$

スペクトログラム 
$$P_{SP}[m, f] = \frac{1}{F} |STFT[m, f]|^2.$$



従来法 (化学分析)	新規技術 (物理分析)
数多くの物質で構成、未知の成分を含み、物質間の相互作用あり	複雑・不均質な混合物のNMR信号をひとつの電磁波データとして一括処理する方式

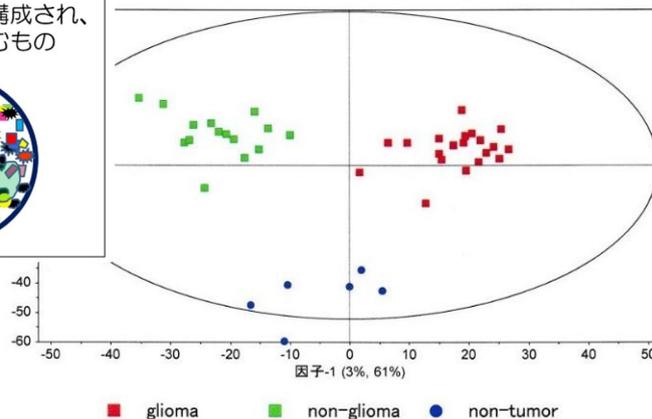
て得られる化学情報を用いて、物質の同定や分子構造解析が広く行われてきた。NMRでは非侵襲的計測が可能なので、生体中の物質の同定や量的変化を知る目的から、臨床応用も進められている。しかし、スペクトル解析を行うと、動的構造特性に関する多くの情報が失われる。平川、小池らが考案した「NMRモード解析」(特許第6281973号)は、各血清サンプルが持つ物性をNMRモードという新たな指標で評価する技術である。血清には、低分子代謝物質、高分子化合物、各種イオンなどさまざまな物質が含まれ、



相互作用を及ぼしあっている。このように「複雑・不均質な混合物」である血清を「超分子的構造を持つ液体」と見なして開発した手法が「NMRモード解析」である。振動工学の分野では構造物の動的特性の決定に「振動モード解析」が利用されているが、本技術はその原理をNMR信号解析に応用したものである。血清成分の種類や量が変化すれば、血清自体が有する物性も変化する。血清を「NMRモード解析」すると各血清が固有する物性を評価できるならば、本法は従来多用されてきたNMR解析法を超える、新たな血清診断法となる可能性がある。

単純な混合物	複雑・不均質な混合物
同定可能な物質が比較的少数組み合わせられたもの	数多くの物質で構成され、未知の成分を含むもの

#### 4. 研究成果



score blot上で、グリオーマ、非グリオーマ系脳腫瘍、非腫瘍性脳疾患はクラスター化し、3群の明確な識別が可能であった。この技術により、脳腫瘍血清診断のsurrogate markerとなる可能性がある。脳腫瘍スクリーニング、再発監視に役立つと期待される。NMR-FID信号をSTFTする「NMRモード解析」によって脳腫瘍の血清診断が可能となった

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hirakawa Keiko, Koike Kaoru, Kanawaku Yoshihisa, Moriyama Tsuyoshi, Sato Norio, Suzuki Takao, Fujihata Kenichi, Ohno Youkichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Short-time Fourier transform of free decays for the analysis of serum using proton nuclear magnetic resonance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 369-378
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5650/jos.ess18212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirakawa Keiko, Koike Kaoru, Kanawaku Yoshihisa, Moriyama Tsuyoshi, Sato Norio, Suzuki Takao, Fujihata Kenichi, Ohno Youkichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Short-time Fourier transform of free decays for the analysis of serum using proton nuclear magnetic resonance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 369-378
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5650/jos.ess18212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 足立好司、平川慶子、小池薫、金涌佳雅、森田明夫
2. 発表標題 脳腫瘍血清診断にかかわる NMR モード解析技術の応用
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立好司、平川慶子、小池薫、金涌佳雅、森田明夫
2. 発表標題 脳腫瘍の血清診断を NMR モード解析技術で行う試み
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 足立好司、平川慶子、小池薫、金涌佳雅、大野曜吉、森田明夫
2. 発表標題 新規概念に基づく NMR 技術を用いた脳腫瘍血清診断の試み
3. 学会等名 第36回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立好司、平川慶子、小池薫、金涌佳雅、森田明夫
2. 発表標題 NMR モード解析技術を用いた脳腫瘍血清診断の試み
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川慶子、金涌佳雅、山崎峰雄、足立好司、大野曜吉、小川令
2. 発表標題 振動工学におけるモード解析の概念を取り入れた脳腫瘍およびアルツハイマー型認知症の新規血清診断法の開発
3. 学会等名 第87回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立好司、平川慶子、小池薫、金涌佳雅、大野曜吉、森田明夫
2. 発表標題 新規概念に基づく MNR 技術を用いた脳腫瘍血清診断の試み
3. 学会等名 第36回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 特性評価方法、装置およびプログラム	発明者 小池薫、平川慶子、 金涌佳雅、大野曜 吉、中川勝吾	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-19627	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 特性評価方法、装置およびプログラム	発明者 小池薫、平川慶子、 金涌佳雅、大野曜 吉、中川勝吾	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-10627	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	小池 薫  (Koike Kaoru)  (10267164)	京都大学・医学研究科・名誉教授   (14301)	
研究分担者	平川 慶子  (Hirakawa Keiko)  (30165162)	日本医科大学・医学部・非常勤講師   (32666)	
研究分担者	柚木 知之  (Yunoki Tomoyuki)  (50639094)	京都大学・医学研究科・准教授   (14301)	
研究分担者	金涌 佳雅  (Kanawaku Yoshimasa)  (80465343)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授   (32666)	

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
---------	---------