

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09522

研究課題名（和文）髄芽腫：3T-MRSでのglutamine, 2HG検出による遺伝子型・予後予測

研究課題名（英文）Insight into the prognosis of medulloblastoma patients with detection of 2HG on 3T-MR spectroscopy

研究代表者

岡本 浩一郎 (Okamoto, Kouichirou)

新潟大学・脳研究所・非常勤講師

研究者番号：60194396

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：髄芽腫(MB) 10例, MB以外小児後頭蓋窩脳腫瘍(non-MB) 6例 [毛様細胞性星細胞腫 3例, ひまん性正中神経膠腫1例, 脈絡叢乳頭腫1例, 退形成性上衣腫1例] の3T磁気共鳴スペクトロスコピーを撮像, LCModelで18種類の代謝物を測定した。MBで有意にGABA, Glu, GSH, Cho上昇, Tau, Lip+MM, 2HG上昇傾向, Scyllo低下を認めた。神経細胞分化を示し予後良好MB with extensive nodularity 1例はCho/Cr 低下, NAA は保たれていた。本研究でMBでのGABAなど新しい診断マーカー候補を見い出せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児脳腫瘍はまれであるが、後頭蓋窩発生の髄芽腫は組織学的悪性で水頭症をきたし、患者の状態が急速に悪化する。鑑別診断として毛様細胞性星細胞腫・上衣腫・脈絡叢乳頭腫など複数の（比較的）良性的腫瘍があり、術前に組織学的診断を推定して治療方策を選択することは臨床的に重要である。形態診断であるMRI画像所見に加え、脳腫瘍の代謝について解析できる磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）は有用な付加的情報を提供してくれる。

3T-MRI臨床機を用いた今回の研究結果は、既報のTau上昇に加え、GABA, Glu, GSH上昇、Scyllo 低下など、新たなバイオマーカーとして臨床的な有用性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）： Eighteen metabolites of medulloblastomas (MBs) and other six pediatric posterior fossa tumors (pilocytic astrocytoma 3, diffuse midbrain glioma 1, choroid plexus papilloma 1, anaplastic ependymoma 1) were measured using single voxel 3T-MR spectroscopy (MRS) with LCModel. In MBs, GABA, Glu, GSH and Cho were significantly increased. Tau, Lip+MM and 2HG were elevated, although Scyllo was significantly decreased. A case of MB with extensive nodularity (MBEN) showed decreased Cho/Cr and preserved NAA. In this study, additional metabolites such as GABA could be found as new biomarkers on MRS for MBs including MBEN.

All patients with MB in this study were alive after chemo-radiotherapy without MB recurrence. Therefore no relationship between results of measured metabolites and prognosis of MB could not be obtained.

研究分野：神経画像診断学

キーワード：髄芽腫 MRS GABA 2HG

1. 研究開始当初の背景

近年 一部の脳腫瘍では遺伝子変異と生存期間延長の関連が知られるようになった。3T-magnetic resonance spectroscopy (MRS) では非侵襲的に脳腫瘍の分子生物学的な特徴に基づいた多くの代謝物のピークを検出することが可能である。小児脳腫瘍の1つである髄芽腫 medulloblastoma (MB)での MRS は主に 1.5T 装置で行われており、3T-MRS で多種の代謝物の定量的測定解析はあまり行われていない。

2. 研究の目的

MB での多種代謝物を定量測定・解析し、他の小児後頭蓋窩脳腫瘍 (non-MB) との比較で新しい MB のバイオマーカー候補を探し予後との関連を調べる。

3. 研究の方法

臨床用 3T-MRI 装置を用い、MB10 例(男女比 5:5, 年齢 0-35 歳 [中央値 9.5 歳])と non-MB 6 例(男女比 5:1, 年齢 0-13 歳 [中央値 6.0 歳])の single voxel MRS を撮像、LCModel で 18 種類の代謝物を定量して統計解析し、MB 群と non-MB 群 の比較で新しい MB のバイオマーカー候補を探し、予後との相関を明らかにする。

4. 研究成果

MB 群 (MB with extensive nodularity, MBEN 1 例を含む) では non-MB 群 (毛様細胞性星細胞腫 [pilocytic astrocytoma, PA] 3 例、びまん性正中膠腫 [diffuse midline glioma, DMG] 1 例、脈絡叢乳頭腫 [choroid plexus papilloma, CPP] 1 例、退形成性上野腫 [anaplastic ependymoma, AE] 1 例) と比較し、18 種類の代謝物 [alanine (Ala)、aspartate(Asp)、gamma-amino butyric acid (GABA)、glucose (Glc)、glutamine (Gln)、glutamate (Glu)、glycine (Glyc)、glutathione (GSH)、2-hydroxyglutarate (2HG)、myo-Inositol (Ins)、lactate (Lac)、Scyllo-Inositol (Scyllo)、taurine (Tau)、choline (Cho)、N-Acetylaspartic acid (NAA)、creatine (Cr)、Glx (Glu + Gln)、lipid + macromolecules (Lip+MM)] のうち、GABA ($p = 0.002$)、Glu ($p = 0.042$)、GSH ($p = 0.042$)、Cho ($p = 0.017$) が有意に上昇しており、Tau ($p = 0.073$)、Lip+MM ($p = 0.073$)、2HG ($p = 0.18$) が上昇傾向で、Scyllo ($p = 0.0099$) は有意に低下していた (図 1)。悪性脳腫瘍群 (MB・DMG・AE) では、良性脳腫瘍群 (PA・CPP) と比べて有意に Lip+MM が上昇していた (図 2)。

non-MB 群では少数例での解析になったが、既報と同様、DMG で Ins が上昇しており、AE では既報と同様のスペクトルで Ins が著明に上昇、CPP でも Ins が著明に上昇し、AE

との鑑別が困難であった。 MB 群には強い神経細胞分化を示し予後良好とされる MBEN が 1 例含まれているが、 MBEN では Cho/Cr 比 が 0.49 と低下していたものの NAA は 4.0mM (対側正常脳 7.3mM) と比較的保たれていた。 本研究では MB で GABA などの新しい診断マーカー候補を見出すことができた。

一方、MB 群では、MB の遺伝子異常に伴う分子生物学的特徴などから 3T-MRI 装置を用い、TE 97msec で撮像した single voxel MRS データを LCModel で解析すると 2HG が検出・測定できると予想していたが、検出されない例や、測定ができても比較的 low 値な症例が多く、2HG 測定の難しさが浮き彫りになった。

MB 群では初回治療にて全例再発なく、予後良好に経過しており、2HG を含めた新しいバイオマーカー候補の代謝物などの MRS 結果と予後の相関は検討できず、より多くの症例を蓄積して長期経過観察後に再検討することが必要と考えられた。

図 1 : MB・non-MB における代謝物の測定 (統計解析) 結果

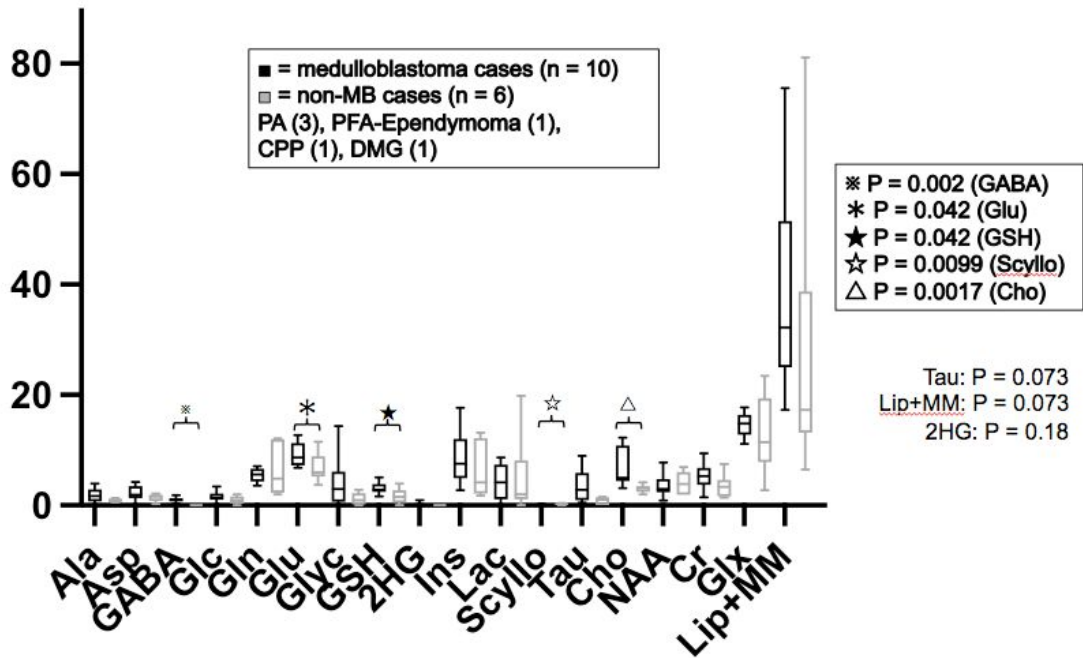
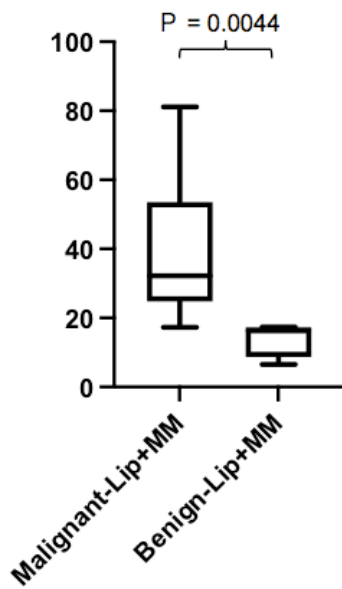


図 2 : 悪性腫瘍 (MB, DMG, AE)・良性腫瘍 (PA, CCP) の Lip+MM 測定 (解析) 結果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 梶田 学、中田 聡、村井純子、岡田正康、塚本佳広、大石誠、藤井幸彦、Charles Eberhart
2. 発表標題 髄芽腫におけるSLFN11発現およびDNA障害型抗がん剤への感受性の検討
3. 学会等名 第1回新潟小児悪性腫瘍研究会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶田 学、中田 聡、村井純子、岡田正康、塚本佳広、大石誠、藤井幸彦、Charles Eberhart
2. 発表標題 髄芽腫におけるSLFN11発現およびDNA障害型抗がん剤への感受性および予後の検討
3. 学会等名 第50回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶田 学、中田 聡、村井純子、岡田正康、塚本佳広、大石誠、藤井幸彦、Charles Eberhart
2. 発表標題 髄芽腫におけるSLFN11発現およびDNA障害型抗がん剤への感受性および予後の検討
3. 学会等名 第22回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Manabu Natsumeda, Satoshi Nakata, Junko Murai, Masayasu Okada, Akiyoshi Kakita, Charles Eberhart
2. 発表標題 SLFN11 as a biomarker for sensitivity to radiation in medulloblastomas
3. 学会等名 第12回国際放射線神経生物学会大会（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔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	梶田 学 (Natsumeda Manabu) (00515728)	新潟大学・脳研究所・特任准教授 (13101)	

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