

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20833

研究課題名（和文）新規神経芽腫マーカー3-MTSによるリスク分類の有効性検証

研究課題名（英文）Validation of risk classification using the novel neuroblastoma marker 3-MTS

研究代表者

中川 洋一（Nakagawa, Yoichi）

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60903284

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：神経芽腫の増殖に貢献度の高い3-Methoxytyramine sulfate (MTS) の定量法を確立し基準値を決定した。神経芽腫診断における各代謝物の、AUC・感度・特異度は、HVA (AUC0.974、感度87.9%、特異度96.2%)、VMA (AUC0.963、感度90.9%、特異度96.2%)、MTS (AUC0.989、感度93.9%、特異度94.9%)であり、AUCと感度はMTSが最も優れていた。MTSは既存マーカーと比較し高リスク神経芽腫を有効に識別（高リスクvs中低リスク）できる可能性を認めた。（HVA:AUC=0.613、VMA:AUC=0.590、MTS:AUC=0.808）

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経芽腫治療は、ここ数十年大量化学療法/自家造血幹細胞移植/免疫療法（抗GD2抗体）などの治療が進歩しても、未だに劇的な予後改善に繋がる診断治療法はない。これまで神経芽腫の予後改善に直結する治療前リスク判別マーカー及びモニタリングマーカーが望まれてきた。腫瘍マーカーで治療前リスクを判別できれば、リスクに応じた適切な治療を行えるため、複雑な病態を呈する神経芽腫において治療前リスク判別マーカーの利用価値は非常に高い。神経芽腫は歴史的に尿中代謝物の解析と病態との解析が進んでおり、MTS臨床使用の実現性は非常に高いと考える。

研究成果の概要（英文）：We established a quantitative method for 3-methoxytyramine sulfate (MTS), which contributes significantly to the growth of neuroblastoma, and determined reference values. The AUC, sensitivity, and specificity of each metabolite for neuroblastoma diagnosis were HVA (AUC 0.974, sensitivity 87.9%, specificity 96.2%), VMA (AUC 0.963, sensitivity 90.9%, specificity 96.2%), and MTS (AUC 0.989, sensitivity 93.9%, specificity 94.9%). MTS showed the potential to effectively identify high-risk neuroblastoma (high-risk vs. intermediate-low-risk) compared to existing markers. (HVA: AUC=0.613, VMA: AUC=0.590, MTS: AUC=0.808)

研究分野：小児外科

キーワード：3methoxytyramine sulfate 高リスク神経芽腫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「がん」は小児の病死原因の第1位であるが、小児がん対策は未だに遅れを取っている。中でも希少性・難治性がんの代表である小児がんの病態解明及び新たな診断治療法の開発は希少性ゆえに活発な研究が難しく、厚労省が指針で検診を進める主要5大がん(肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、子宮がん)などと比較し、政策・臨床・研究面で圧倒的な遅れを取っている。過去には神経芽腫を早期に発見し、早い段階での治療を目的として、HVA/VMAによる神経芽腫マスキングが行われたが、悪性度の高い神経芽腫を発見できなかったことや、治療前リスクを判別できないことで低リスク症例への過剰な手術侵襲や術後合併症が生じたことが一因で、中止となった経緯がある。その後約20年、未だに神経芽腫の早期発見や治療前リスクに寄与するマーカーは見つかっていない。

2. 研究の目的

神経芽腫はその複雑な病態の為に、従来の診断治療法では未だ十分な治療効果が期待できない。MTSにより高リスク神経芽腫を診断時に抽出できれば、神経芽腫の死亡数の減少と過剰診断低減に貢献できる可能性があると考えた。本研究では小児がんの中でも5年無増悪生存率が30-40%と予後不良な高リスク神経芽腫をターゲットに、MTSの有効性(神経芽腫の診断と高リスク症例の識別)を検討した。

3. 研究の方法

神経芽腫患児のサンプルを収集し、質量分析装置で代謝物解析を行う。①臨床情報を有する尿検体の回収(神経芽腫患児および健常者)、②MTSの定量メソッド構築、③既存マーカー(HVA・VMA)とMTSによる神経芽腫検査を行いAUC、感度、特異度を比較検討した。特に、近年、Warburg効果をはじめ、がん細胞は正常細胞と異なる代謝を示すことが明らかになってきたことを踏まえ、高リスク神経芽腫に着目し代謝リプログラミングという観点でMTSを中心とした尿中代謝物の解析を行った。

4. 研究成果

健常な児78例をコントロールとしてMTSの基準値を決定した。健常コントロール78例における、各代謝物のCutoff値はHVA:Mean+2Sd=35.1、VMA:Mean+2Sd=17.01、MTS:Mean+2Sd=1.03であった。神経芽腫33例 健常児78例(図1)におけるHVA・VMA・MTS各単体代謝物の、AUC・感度・特異度は、HVA(AUC0.974、感度87.9%、特異度96.2%)、VMA(AUC0.963、感度90.9%、特異度96.2%)、MTS(AUC0.989、感度93.9%、特異度94.9%)(図2)であり、代謝物単体におけるAUCと感度はMTSが最も優れていた。

	神経芽腫	健常コントロール
症例数(サンプル数)	33	78
平均(月齢±SD(採取時))	33.2±25.1(か月)	34.9±27.1(か月)
性別(M/F)	17/16	46/32
MYCN増幅/非増幅/不明	増幅4/非増幅29	

Wilcoxon rank sum test

	HVA	VMA	MTS
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Cancer N	33	33	33
mean	296.50	273.83	10.13
SD	298.60	229.66	14.29
SE	51.98	39.98	2.49
Control N	78	78	78
mean	18.10	9.29	0.47
SD	8.50	3.86	0.28
SE	0.96	0.44	0.03

	Cutoff Mean+2SD
HVA	35.1
VMA	17.01
MTS	1.03

原発部位	
副腎	16
縦隔	6
後腹膜	10
頸部神経節	1

INRGリスク分類	
L1	4
L2	7
M	17
MS	4

図1 症例詳細

1種類	AUC	感度	特異度
		Cutoff Mean+2SD	
<u>MTS</u>	0.989	93.9	94.9
HVA	0.974	<u>87.9</u>	96.2
VMA	0.963	<u>90.9</u>	96.2

図2 各腫瘍マーカーの AUC・感度・特異度

MTS は HVA・VMA 同様に治療前・治療中ともに神経芽腫の診断マーカーとして使用できる可能性が明らかになった。更に MTS は HVA や VMA と比較して AUC=0.8 以上であり、高リスク神経芽腫を有効に識別(高リスク vs 中低リスク)できる可能性がある。(HVA:AUC=0.613、VMA:AUC=0.590、MTS:AUC=0.808) (図3) 尚、MTS は液体クロマトグラフィ質量分析装置 (LC/MS) で測定できたが、キャピラリー電気泳動装置 (CE/MS) では測定できなかった。

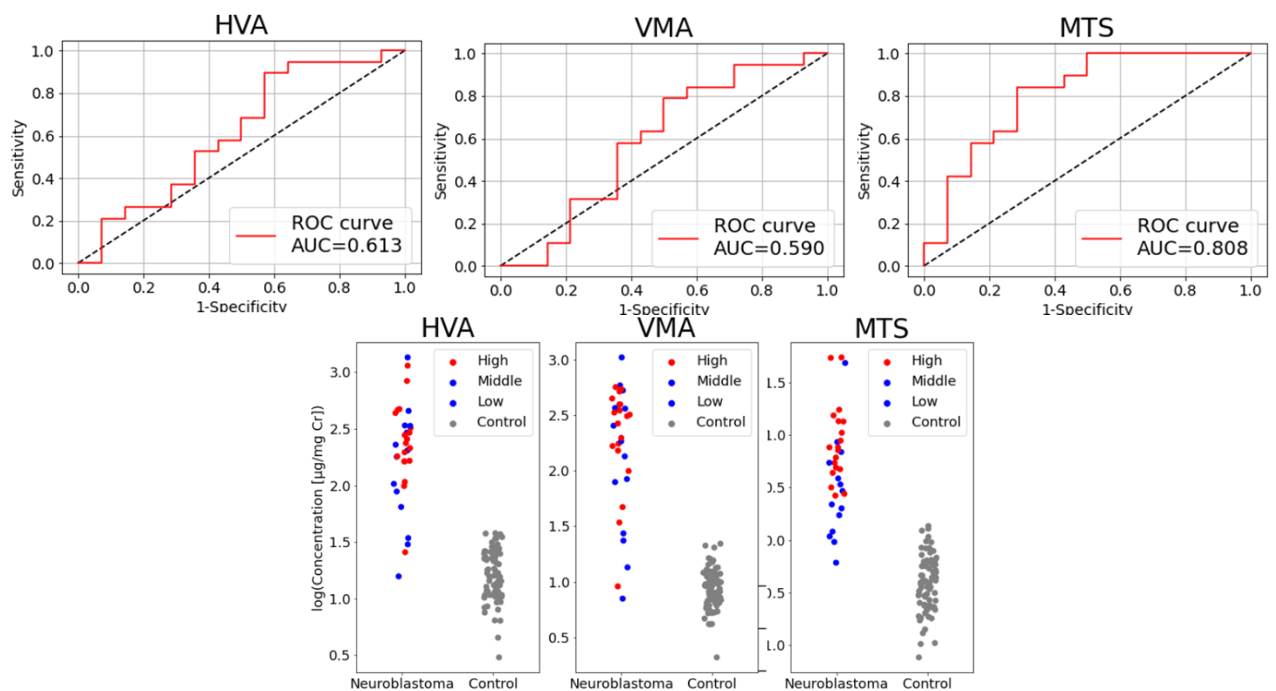


図3 高リスク神経芽腫の識別 (高リスク vs 中低リスク)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yokota Kazuki, Hinoki Akinari, Hiramatsu Kyoko, Amano Hizuru, Kawamura Machiko, Kuwatsuka Yachiyo, Tainaka Takahisa, Shirota Chiyo, Sumida Wataru, Makita Satoshi, Okamoto Masamune, Takimoto Aitaro, Yasui Akihiro, Nakagawa Yoichi, Uchida Hiroo, Kawakita Masao	4. 巻 37
2. 論文標題 Urinary N1,N12-diacetylspermine as a biomarker for pediatric cancer: a case-control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1659 ~ 1665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-021-04987-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Amano A, Hinoki A, Uchida H, Yokota K, Ishigaki T, Sakairi M, Abe M, Takahashi Y, Narita A, Tainaka T, Shirota C, Sumida W, Makita S, Takimoto A, Kano Y, Yasui A, Okamoto M, Nakagawa Y
2. 発表標題 Urinary Biomarkers for Monitoring Treatment Response in Neuroblastoma Patients
3. 学会等名 2021 ASCO ANNUAL MEETING. 2021/6/4-8, hosted virtually (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田一樹, 内田広夫, 檜頭成, 城田千代栄, 住田互, 牧田智, 岡本眞, 滝本愛太郎, 安井昭洋, 高田瞬也, 中川洋一, 前田拓也
2. 発表標題 多施設研究のススメ ~ 小児外科分野から ~
3. 学会等名 第48回日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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