



2024年3月12日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

少量の血液から脳腫瘍とその悪性度の判別に成功 - ラベルフリーの分光法で血中バイオマーカーを高感度検出 -

【発表のポイント】

- 血液の赤外吸収特性を分析することにより、脳腫瘍の悪性度を判別することに成功しました。
- 色素や抗体といった標識を添加しないラベルフリーな分光法であり、特殊な装置や技術を用いずに微量な血液を簡易な測定系を用いて分析することが可能です。
- 本手法は、将来的には手術前診断の一助になることが期待されます。

【概要】

がん組織そのものへのアクセスが難しい脳腫瘍では、血液など患者さんの負担が少ない検体から疾患に関する情報を得ることが期待されます。特に、神経膠腫^(注1)の治療方針決定に際しては、腫瘍の摘出前に予後（悪性度）に関する情報を得たいという医療現場からの要望がありました。しかしこれまでは、神経膠腫の悪性度を決定づけるイソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）遺伝子の変異状態^(注2)を知るには、摘出後の腫瘍組織の解析を待たなければなりませんでした。

東北大学大学院医工学研究科 松浦祐司教授の研究グループは、同大学院医学系研究科神経外科学分野 金森政之准教授らと共同で、神経膠腫の患者群と、健常対照者群の血液の赤外吸収スペクトルを解析することにより、神経膠腫の発症と IDH 遺伝子の変異状態を早期に判別することに成功しました。また、スペクトルの特徴から、遺伝子変異に伴う血中タンパク質の明らかな凝集傾向など、疾患の機序解明につながる情報が得られました。

本手法は、特定の試薬や試料の前処理が不要で、かつ簡易な装置で実施可能な赤外分光測定を用いています。分光法で血中バイオマーカーを網羅的かつ高感度に検出することにより、疾患や病態の高精度判別が可能となることが期待されます。

本研究成果は、2024年2月16日に BMC Cancer 誌に掲載されました。

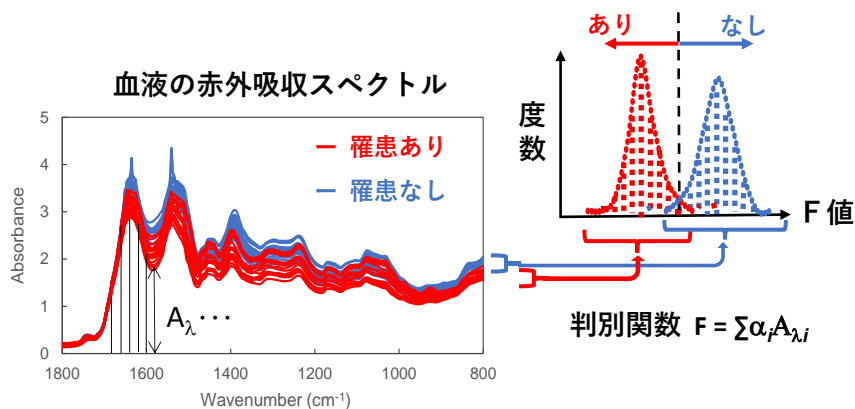


図 1. 分光法からの罹患判別の概念

【詳細な説明】

研究の背景

神経膠腫のような脳実質内腫瘍では、再発を避けるために摘出切除範囲を拡大すると、術後の患者さんの QOL が著しく低下してしまうというジレンマがありました。切除範囲は化学療法や放射線治療の有効性／予後予測を考慮の上で決定すべきですが、これらを大きく左右する特定遺伝子の変異状態について、実際には切除後の腫瘍組織片の染色画像やゲノム解析により判断しているのが現状です。開頭手術前に血液からこの遺伝子の変異状態を予測することができれば、摘出術に踏み切るかどうかの判断を含めた神経膠腫の治療方針決定に大きく貢献できます。

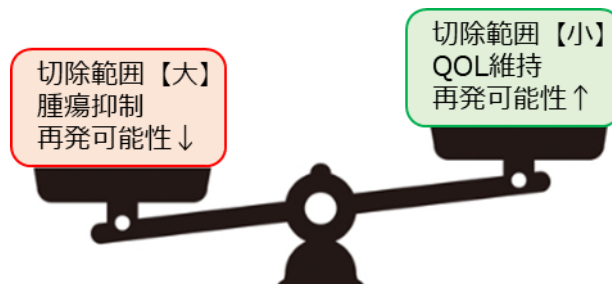


図 2. 脳腫瘍摘出術のジレンマ

血液中には疾患の存在を示す、いわゆるバイオマーカー物質が多数含まれています。有力なマーカー 1 種を標的とし、その血中濃度を高精度で計測する技術は日々進歩していますが、標的ごとに特定の試薬や前処理を必要とするなど、時間的・人的資源を含め高コストです。また単一のマーカーからの判別精度には限界もありました。一方、血液の中赤外吸収スペクトルにはあらゆる血中成分が高感度で反映されるうえ、測定にあたり試薬や試料の前処理も不要です。全マーカー物質の濃度変動を網羅的に捉えることで、疾患の有無や重症度の低コストかつ迅速な判別が可能となることが期待されます。

今回の取り組み

臨床研究に同意を得た神経膠腫患者 84 名（うちイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)変異型 30 名、IDH 野生型 54 名）および健常者 72 名の血漿検体が収集されました。血漿の赤外吸収スペクトルは赤外フーリエ変換減衰全反射分光法(FTIR-ATR)によって取得されました。当研究グループが開発を進めてきた小型の多重反射 ATR プリズムでは、20 マイクロリットルというごく少量の血液試料に対し、約 30 マイクロメートルの試料内実効光路長を確保した高感度かつ安定的な測定が可能です。

得られた赤外吸収スペクトルを多変量解析し、神経膠腫の有無、およびその悪性度を決定的に左右する IDH 遺伝子変異状態の判別を試みました。神経膠腫群の健常群からの判別では、全体の 70%を学習データとし、残りの 30%をテストデータとする交差検証において、10 回試行の平均精度 83%を達成しました。スペクトルからは血中成分の同定も可能であり、神経膠腫の判別では蛋白質の立体構造組成変化に加え、イムノグロブリン(Ig)抗体などの吸収の寄与度が高いことがわかりました。患者群内での IDH 遺伝子変異状態の判別では、精度 75% (30%交差検証試行 10 回の平均) を達成し、IDH 変異型では血漿中蛋白質の重合・凝集度が高くなることがわかりました。この現象は脳神経へのダメージを反映し、アルツハイマー病の血中バイオマーカーとして知られるアミロイドβやタウ蛋白質の発現量と密接な関わりがあると考えられ、神経膠腫の亢進機序の解明にもつながることが期待されます。

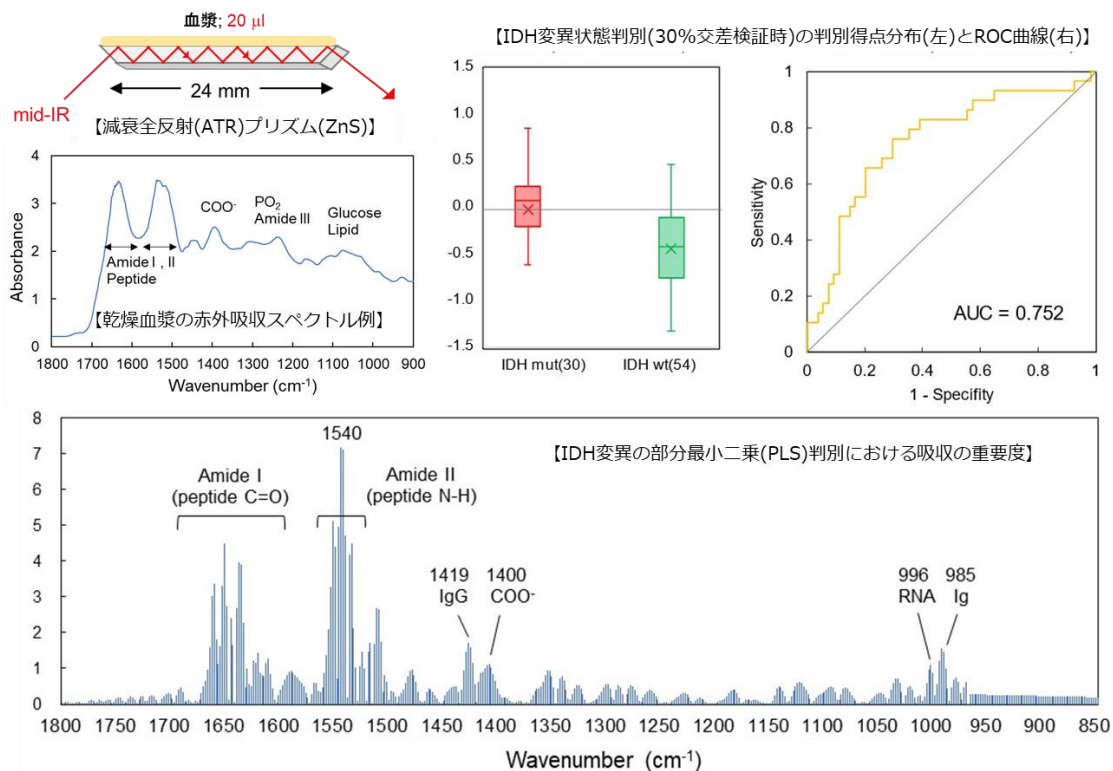


図 3. 神経膠腫患者血漿の赤外吸収スペクトル解析による IDH 変異状態判別

今後の展望

今回は神経膠腫発症後、治療開始前の患者さんの血液だけを解析しました。研究グループは、今後は同じ患者さんの治療終了後～寛解中～症状増悪時と、血液の赤外吸収スペクトル変化を継続的に辿っていくことで、低侵襲かつリアルタイムの全身状態を反映する血液検体からの神経膠腫再発予測の可能性を探っていくとしています。

【用語解説】

- 注1. 神経膠腫（しんけいこうしゅ）
悪性脳腫瘍のひとつ。原発性脳腫瘍の大部分を占める。
- 注2. IDH 遺伝子変異
一部の神経膠腫で見られ、腫瘍の発生／進展に関わる物質を産生する。

【論文情報】

タイトル: Distinguishing IDH mutation status in gliomas using FTIR-ATR spectra of peripheral blood plasma indicating clear traces of protein amyloid aggregation

著者: 木野彩子¹, 金森政之², 下田由輝², 新妻邦泰^{1,2}, 遠藤英徳², 松浦祐司^{1,*}
1. 東北大学大学院医工学研究科 2. 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

*責任著者: 東北大学大学院医工学研究科 教授 松浦祐司

掲載誌: BMC Cancer

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-11970-y>

URL: <https://rdcu.be/dzb57>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医工学研究科 松浦祐司

TEL: 022-795-7108

Email: yuji.matsuura.c1@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医工学研究科広報担当

Email: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp