

報道関係各位

リキッドバイオプシーによる脳腫瘍診断モデル作成 脳腫瘍の早期発見・早期治療介入による予後の改善に期待

2019年12月9日

国立研究開発法人国立がん研究センター
東京医科大学

本研究のポイント

- 過去最多の数で脳腫瘍を有する方と有さない方(脳腫瘍 266 例、対象 314 例)の血清中マイクロ RNA の網羅的発現解析を行った
- 頻度の高い悪性神経膠腫患者で有意に変化する複数のマイクロ RNA を同定し、それらの組み合わせにより悪性神経膠腫を含む様々な脳腫瘍を血液により高精度に検出できる診断モデルの作成に成功
- 類似した画像所見を呈する膠芽腫、転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫を鑑別するマイクロ RNA 診断モデルを作成し、血液による診断の可能性を示した
- 脳腫瘍診断血液スクリーニングの実現は、脳腫瘍の早期発見・早期治療介入による予後の改善が期待できるとともにリキッドバイオプシーを用いた低侵襲な脳腫瘍診断や治療効果モニタリングの実現に大きな前進をもたらす成果である

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 斉、東京都中央区)と東京医科大学(学長:林 由起子/東京都新宿区)の研究チームは、通常 CT や MRI などの画像で診断される脳腫瘍について、血液を用いたリキッドバイオプシーによる診断モデルの作成に成功しました。脳腫瘍が血液を用いて簡便かつ高い精度で診断できると、健康診断などで脳腫瘍を早期に発見することができ、その結果早期治療開始につながり予後の改善が期待できます。

本研究では、脳腫瘍の中でも発生頻度の高い悪性神経膠腫(グリオーマ)をはじめとする様々な脳腫瘍について、血中マイクロ RNA を用いて高い精度(感度 95%、特異度 97%)で鑑別する診断モデルを作成しました。さらに、悪性脳腫瘍の中でも類似の画像所見を呈することのある膠芽腫、転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫についても診断モデルの作成を試み、血液による診断の可能性が示唆されました。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト」の支援を受け行ったもので、研究成果は米国医師会雑誌(JAMA)系列のオープンアクセスジャーナル「JAMA Network Open」に12月6日(米国中部時間)付で掲載されました。

本研究成果について、国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 科長の成田 善孝は次のように述べています。

「本研究は、通常画像検査で診断される悪性脳腫瘍が微量な血液検査で診断できる可能性を示した点で大きな意義があると考えます。さらに精度をあげて、血液検査で悪性脳腫瘍の診断ができるようになると、脳腫瘍の早期発見やリスクのある脳外科手術を行わなくても放射線治療や抗がん剤治療を速やかに開始することができます。今後さらに検証を重ねて悪性脳腫瘍の早期発見と治療成績向上に寄与することが期待されます。」

【研究背景】

脳腫瘍について

脳腫瘍は脳に発生する原発性脳腫瘍と他部位のがんの脳転移による転移性脳腫瘍に分類されます。原発性脳腫瘍は約 150 種類に分類され、悪性脳腫瘍として悪性神経膠腫(グリオーマ)、中枢神経系原発悪性リンパ腫、良性脳腫瘍として髄膜腫、神経鞘腫が代表的な原発性脳腫瘍となります。また、悪性神経膠腫の中で最も悪性度の高い膠芽腫は、手術に加えて放射線治療と化学療法を行なっても 1.5-2 年で半数の患者さんが命を落とす非常に予後の悪い病気です。

脳腫瘍は無症状の状態で見られることは少なく、多くの場合は手足の動きにくさ、言葉のしゃべりにくさ、ふらつき、けいれん発作などの神経症状を契機に CT, MRI などの画像検査で診断されます。そのため診断された時点ですでに腫瘍が進行していることが多く、脳腫瘍の早期発見が可能な簡便かつ有用な診断マーカーの開発は脳腫瘍の治療成績の改善や神経症状の改善に急務の課題です。また脳腫瘍は脳内に発生するため手術摘出がリスクを伴う場合もあり、血液を用いた診断ができると手術を回避し速やかに放射線治療や化学療法を開始できるメリットがあります。

マイクロ RNA による早期診断開発について

マイクロ RNA は、血液や唾液、尿などの体液に含まれる 22 塩基程度の小さな RNA のことで、近年の研究で、がん等の疾患にともなって患者の血液中でその種類や量に変動することが明らかになっています。そのため、患者さんの負担が少ない診断バイオマーカーとして期待されています。

国立がん研究センターにおいてもこれまでに、卵巣がんや食道がんの早期検出、骨軟部腫瘍の良悪性の識別などの研究成果を発表しており、本研究は脳腫瘍特に悪性神経膠腫に特異的なバイオマーカーを同定することを目指し実施しました。

【研究概要】

本研究では、脳腫瘍を有する方 266 例と有さない方 314 例、計 580 例の血液(血清)中のマイクロ RNA を網羅的に解析しました。特に頻度の高い悪性神経膠腫の鑑別を目指すため、悪性神経膠腫 157 例、悪性神経膠腫以外の脳腫瘍 109 例に分けて解析しました。

その結果、悪性神経膠腫で有意に変化する複数のマイクロ RNA を同定し、そのうち 3 種のマイクロ RNA を組み合わせることで悪性神経膠腫を判別できる判別式(グリオーマ判別式:「Glioma Index」)を作成しました。

解析対象例を探索群と検証群の2つにわけこのグリオーマ判別式の精度を検証した結果、悪性神経膠腫患者全体の95%を正しくがんであると判別することができ(図1)、診断精度の極めて高い(感度95%、特異度97%)診断モデルの作成に成功したことを確認しました。

また、悪性神経膠腫の組織型と悪性度(グレード)別の検証においても、グレードII星細胞腫 100%、グレードII乏突起膠腫 100%、グレードIII星細胞腫 90%、グレードII乏突起膠腫 100%、膠芽腫 93%の患者群を陽性と診断でき、グレードIIの患者群においても高い精度で陽性と診断することができました(図2)。

図1: Glioma Index

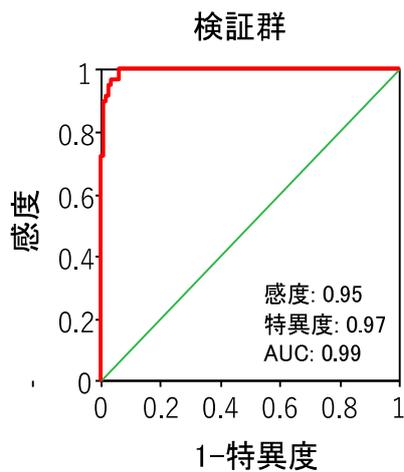
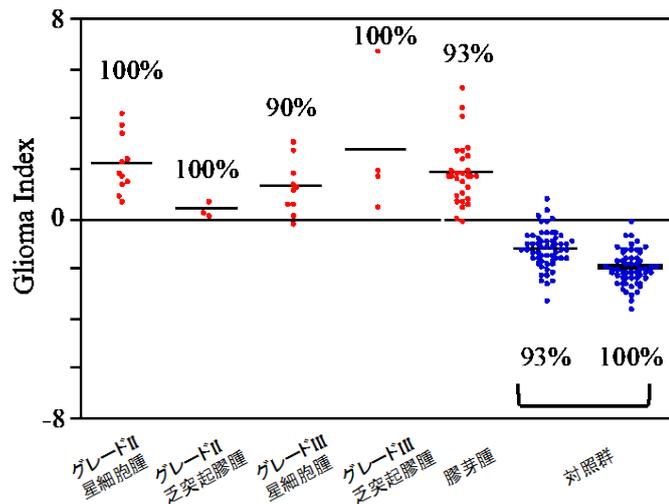
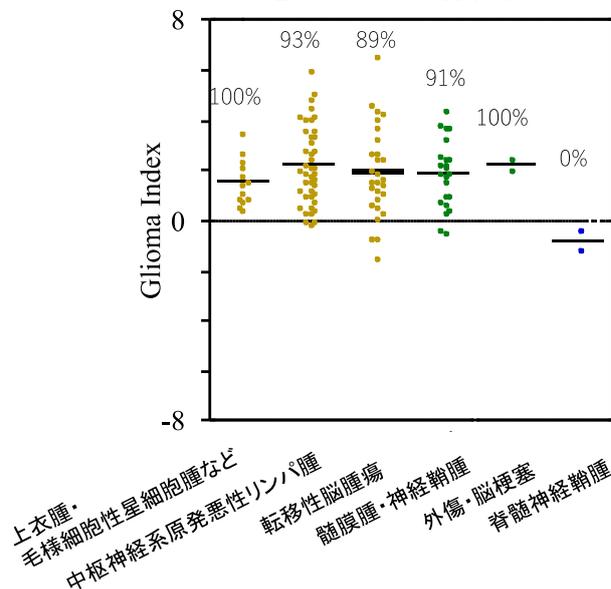


図2: Glioma Indexを用いた悪性神経膠腫の組織型別の検証



さらに、このグリオーマ判別式は悪性神経膠腫以外の脳腫瘍109例の検証において、上衣腫・毛様細胞性星細胞腫などの腫瘍 100%、中枢神経系原発悪性リンパ腫 93%、転移性脳腫瘍 89%、髄膜腫・神経鞘腫 91%、頭部外傷・脳梗塞 100%の患者群を陽性と診断する一方で、2例の脊髄の神経鞘腫はいずれも陰性と診断し、このグリオーマ判別式は悪性神経膠腫を含む脳腫瘍の診断に役立つ可能性が考えられました(図3)。

図3: Glioma Indexを用いた悪性神経膠腫以外の脳腫瘍の検証



次に膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍は頻度の高い脳腫瘍で、時々画像所見からはこの3つの腫瘍の区別がつきにくい場合があるため、グリオーマ判別式と同様の統計学的手法を用いてこの3種類の腫瘍を判別するマイクロRNAの組み合わせ判別式(3種類の脳腫瘍の判別式:「3-Tumor Index」)を作成しました。組み合わせ判別式は48種類のマイクロRNAで構成され、解析対象例を探索群と検証群の2つにわけ精度を検証した結果、同モデルは膠芽腫の94%、中枢神経系原発悪性リンパ腫の50%、転移性脳腫瘍の80%を正しく判別しました。この結果により、中枢神経系原発悪性リンパ腫の診断精度は低いものの膠芽腫や転移性脳腫瘍はマイクロRNAを用いて診断できる可能性が示されました(表1)。

表1: 3-Tumor Indexを用いた悪性神経膠腫以外の脳腫瘍の検証

		病理診断		
		膠芽腫	中枢神経系原発悪性リンパ腫	転移性脳腫瘍
3-Tumor Index診断	膠芽腫	16 (94%)	4 (50%)	1 (20%)
	中枢神経系原発悪性リンパ腫	1 (6%)	4 (50%)	0 (0%)
	転移性脳腫瘍	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)

【展望】

本研究により作成された血液を用いたリキッドバイオプシーの診断モデルは、過去に類を見ない、極めて高い診断精度であり、かつその精度を血液からの情報のみで実現できたことは大変意義の大きい成果です。本研究成果を今後、前向き臨床研究でさらに検証および最適化を重ねることで、脳腫瘍の早期診断の確立に向けて大きな前進が期待できます。

【共同研究者】

本研究は、以下の施設を含む、研究グループによる取り組みの成果です。また、研究に使用した血清は、国立がん研究センターバイオバンク、横浜みのるクリニック等から提供いただきました。試料提供にご協力・ご賛同して下さった患者・家族の皆様へも深く御礼を申し上げます。引き続き、生体試料を用いた研究に対するご理解とご支援をお願いいたします。

1. 国立がん研究センター

中央病院 脳脊髄腫瘍科 医員 大野 誠 (筆頭著者)

中央病院 消化管内科 医長、バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室 室長 加藤健
研究所 特任研究員 松崎潤太郎

2. 東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療部門 教授 落谷孝広(責任著者)
3. 横浜みのるクリニック
4. 東レ株式会社
5. 株式会社ダイナコム

【発表論文】

雑誌名: JAMA Network Open

タイトル: Assessment of the Diagnostic Utility of Serum MicroRNA Classification in Patients with Diffuse Glioma

著者: Makoto Ohno, Juntaro Matsuzaki, Junpei Kawauchi, Yoshiaki Aoki, Junichiro Miura, Satoko Takizawa, Ken Kato, Hiromi Sakamoto, Yuko Matsushita, Masamichi Takahashi, Yasuji Miyakita, Koichi Ichimura, Yoshitaka Narita, Takahiro Ochiya

URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2757252>

【参考】

国立がん研究センター 希少がんセンター 脳腫瘍について

https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about/brain_tumors/index.html

＜お問い合わせ先＞

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

電話番号:03-3542-2511(代表) FAX:03-3542-2545

Eメール:ncc-admin@ncc.go.jp

東京医科大学

総務部 広報・社会連携推進課

電話番号:03-3351-6141(代表) FAX:03-6302-0289

Eメール:d-koho@tokyo-med.ac.jp