

リキッドバイオプシーによる脳腫瘍診断モデル作成

国立研究開発法人国立がん研究センターと東京医科大学の研究チームは、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こうしゅ（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こうがしゅ、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。

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 日に掲載されました。

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。」

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。

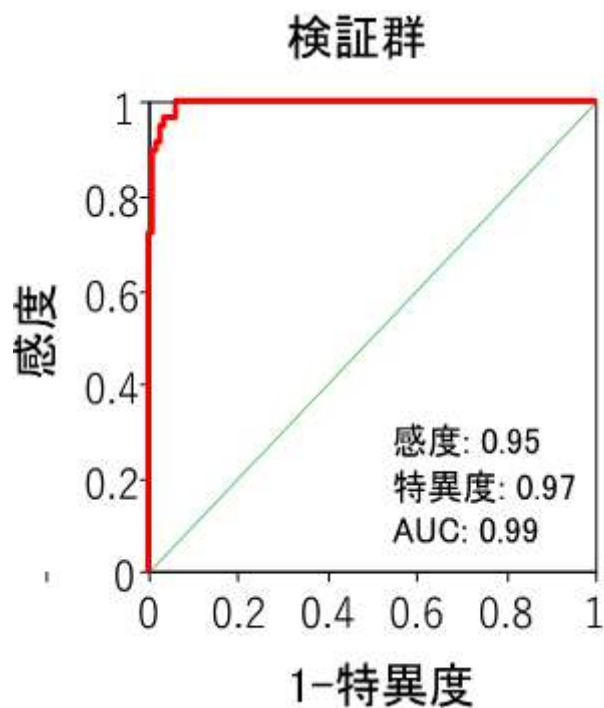


図1 Glioma Index

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 星細胞腫せいさいぼうしゅ 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 乏突起ぼうとつき膠腫こうしゅ 100%、膠芽腫こうがしゅ 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)。

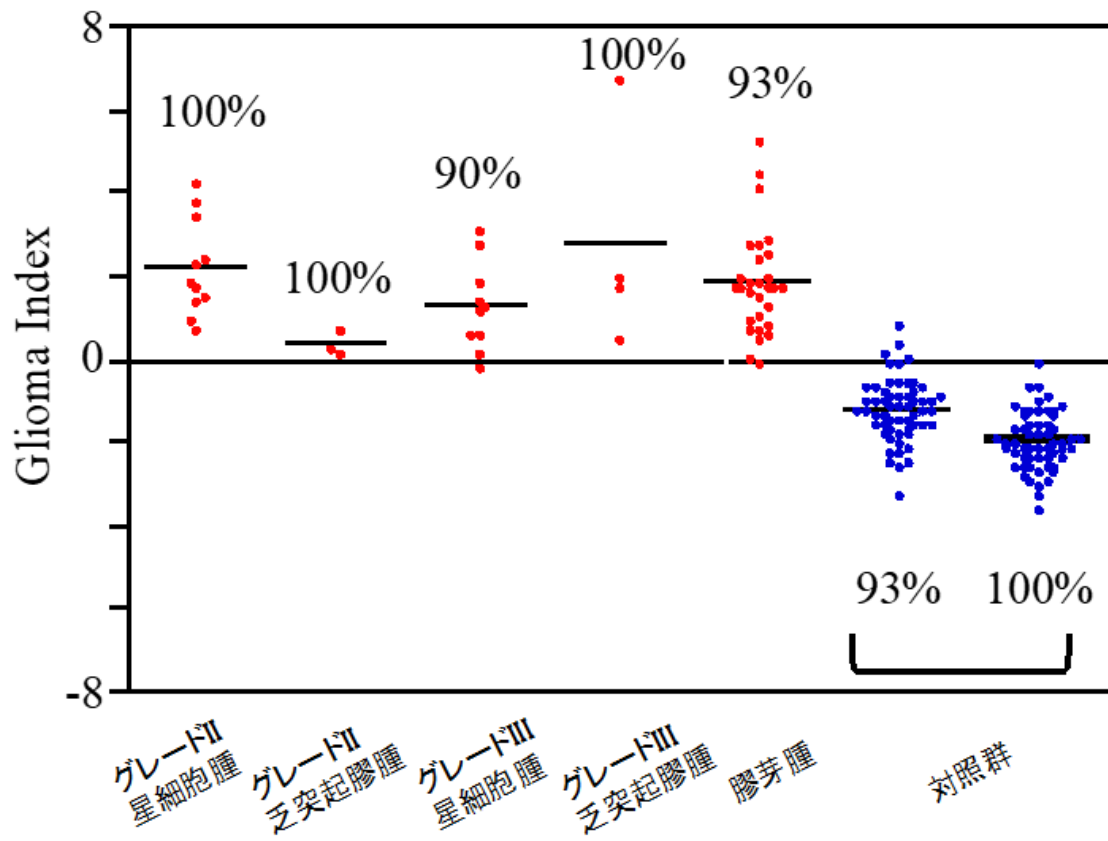


図2 Glioma Index を用いた悪性神経膠腫の組織型別の検証

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、上衣腫じょういしゅ・毛もう様よう細胞性星細胞腫さいぼうせいせいさいぼうしゅなどの腫瘍 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・神経鞘腫しょうしゅ 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)。

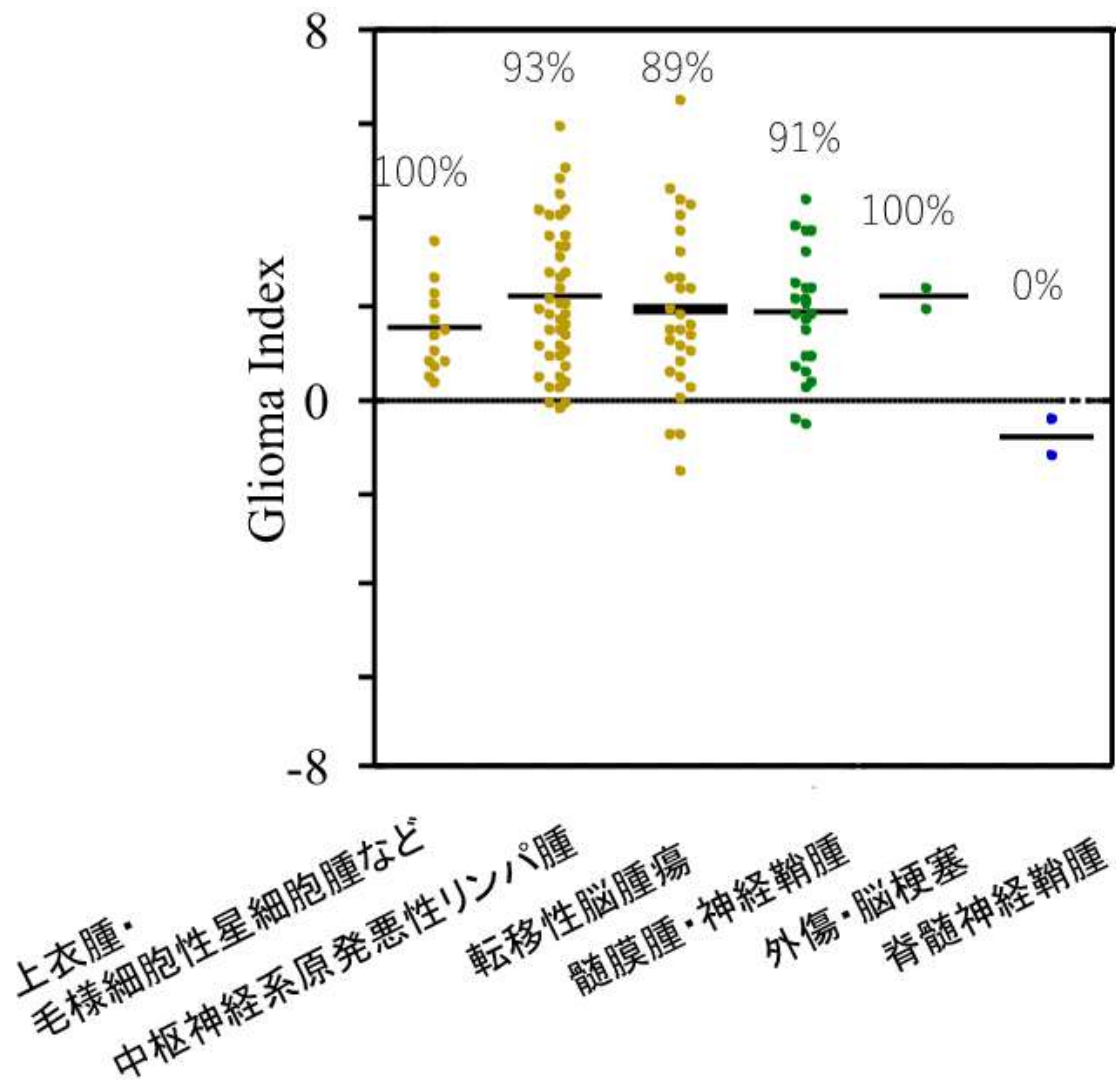


図3 Glioma Index を用いた悪性神経膠腫以外の脳腫瘍の検証

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つの腫瘍の区別が付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)。

		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%)

表 1 3-Tumor Index を用いた悪性神経膠腫以外の脳腫瘍の検証

発表論文

■論文名 : Assessment of the Diagnostic Utility of Serum MicroRNA Classification in Patients with Diffuse Glioma

雑誌 : JAMA Network Open

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

日文新闻发布全文

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1209/index.html

文: JST 客观日本编辑部翻译整理