

研究報告書

特定課題：難治がん
(平成28年度)

平成30年 4月 30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学

住 所 466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

研究者氏名 田中裕次郎



(研究課題)

尿代謝物網羅解析による新規小児がん尿中腫瘍マーカーの同定

平成29年 4月 1日付助成金交付のあった標記特定課題：難治がんについて研究が
終了致しましたのでご報告いたします。

【総括】

本研究では、がんの早期発見、治療効果判定や再発の早期発見に対するアンメットニーズが高い小児がんについて、バイオマーカー候補物質の質量分析によるマルチマーカー定量アッセイ法がある程度確立された。簡便かつ低侵襲に、尿から難治性がんの一種である「小児がん」を早期発見できるようなマーカーを探索し、現在までに「小児がん」において候補バイオマーカーとなる尿中代謝物を複数同定することができた。3000種類を超える尿中代謝産物から、網羅的解析、統計解析を行い、尿中代謝物のための新たな解析ワークフローを開発した。このワークフローは、LC/MSによる網羅的解析の後、ランダムフォレスト法により、重要な代謝物を定量的に抽出し、その代謝物を用いてOPLS-DA法により、尿中マーカーを構築するというものである。健常な児と神経芽腫患者の尿検体を用いたところ、3つの代謝産物を組み合わせることで両者を明確に識別しできることを世界で初めて確認した。今後それらの物質の特定および多数検体での確認を行う必要がある。将来的には、小児がん、膵臓がん、胆道がんなどの希少性難治性がんを筆頭に、がん対策として尿によるがん検査を社会に実装することで、がん検診の受診率をあげるとともに、疾病費用の削減に繋がる社会システム構築を目指したい。

【結果】

従来の尿中腫瘍マーカー(VMA、HVA)で解析した結果を図1に示した。7例のうち、1例が神経芽腫として検出されていないことがわかった。このように、VMA、HVAでは検出されない場合があることは従来知られていることである。

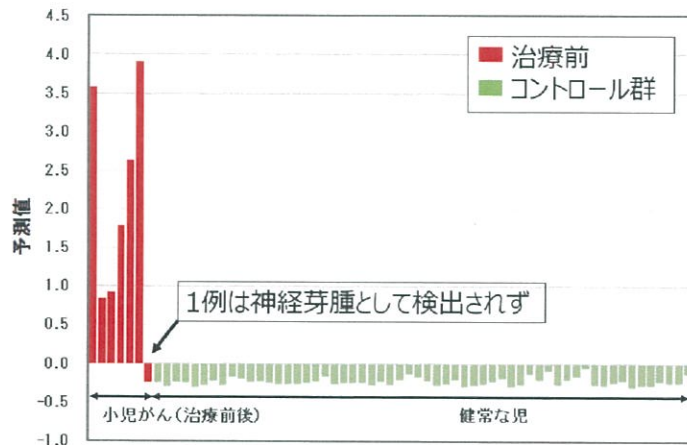


図1 従来の尿中腫瘍マーカー(VMA、HVA)による解析

そこで、検出されない場合がある原因として、VMAとHVAが同じチロシン系代謝物であることを踏まえて、異なる代謝経路の新たな3種の代謝物を組み合わせると、7例すべてが小児がんとして検出されていることがわかった(図2)。

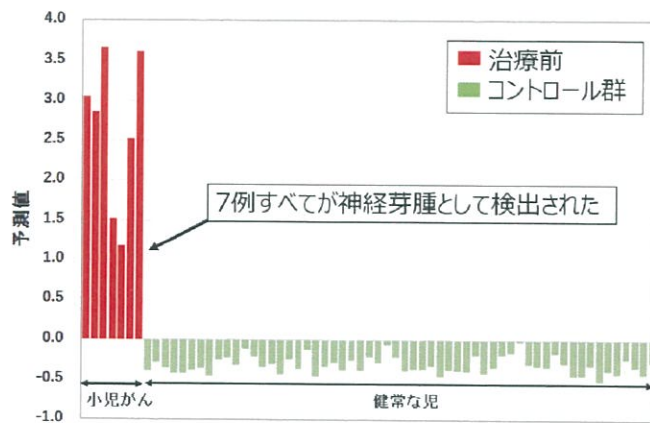


図2 新しい尿中腫瘍マーカーによる解析

同様の解析を、治療後の小児がん患者7例について解析したところ、治療がうまく行った場合、治療後の小児がん患者の予測値は下がっていることを確認した(図3)。統計学的に説明変数0.92、予測変数0.82と非常に信頼度が高く、この結果は、提案の手法により治療の経過観察を行えることを示している。

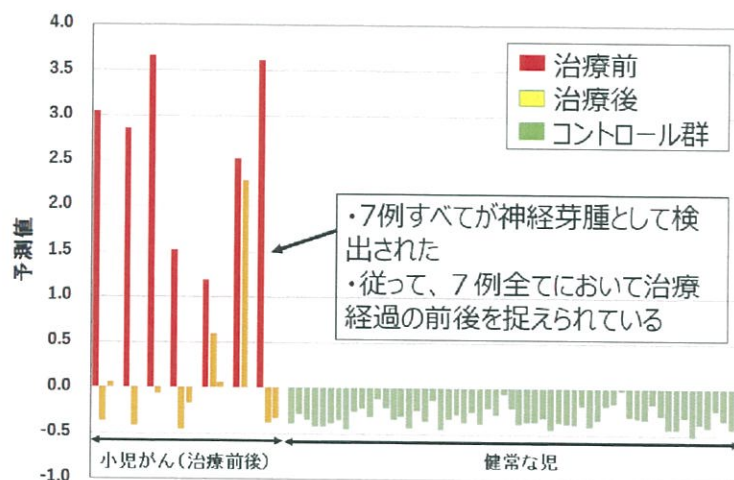


図3 新しい尿中腫瘍マーカーによる治療の経過観察