

令和6年8月20日

各報道機関文教担当記者 殿

悪性脳腫瘍の尿バイオマーカーを発見

金沢大学附属病院検査部の中出祐介副臨床検査技師長，医薬保健研究域医学系・脳神経外科学の木下雅史講師，中田光俊教授，脳神経内科学の篠原もえ子准教授，小野賢二郎教授，腎臓・リウマチ膠原病内科学の岩田恭宜教授，和田隆志学長らは，KAGAMI株式会社との共同研究にて，尿中 D-アスパラギンの濃度が膠芽腫患者で有意に低下していることを発見しました。

膠芽腫（※1）は最も多い悪性脳腫瘍です。治療が難しく，2年生存率が50%以下にとどまり，致死率はほぼ100%です。多くの患者は，神経症状が現れてから病院を受診し，CTやMRIなどの画像診断で発見されるため，診断が遅れることが最大の問題でした。早期発見が治療成績の改善に重要とされていますが，そのためには一般的に行われている血液や尿を用いた簡便な検査法の開発が求められています。最近，癌が栄養素の一つとしてアミノ酸（※2）を利用することが分かってきました。本研究グループは，このアミノ酸を光学異性体（※3）であるD型とL型に分離するキラルアミノ酸解析を用いることで，膠芽腫が選択的に体内D-アスパラギン（※4）濃度を変化させていることを見出しました。特に，尿中D-アスパラギンは健常者に比べ膠芽腫患者で低下していました。

この研究成果は，尿中D-アスパラギンが膠芽腫の存在を示すバイオマーカー（※5）として有望であることを示唆しており，膠芽腫の早期診断や病勢評価に寄与する可能性があります。脳内の腫瘍の存在を尿で評価するという新しい視点が，膠芽腫診療を大きく前進させることが期待されます。

本研究成果は，2024年8月20日9時（米国東海岸標準時間）に国際学術誌『*Acta Neuropathologica Communications*』のオンライン版に掲載されます。

【研究の背景】

膠芽腫は脳腫瘍の中で最も悪性度が高く、治療抵抗性を示す予後不良な疾患です。病気の発見は画像診断（MRI）に依存しており、また、経過中の再発は定期的な MRI 検査時に確認されることが多く、早期発見が困難です。もっと簡便で確実に腫瘍の存在を知ることができれば、早期診断・早期治療に繋がり膠芽腫を根治に導く可能性があります。

【研究成果の概要】

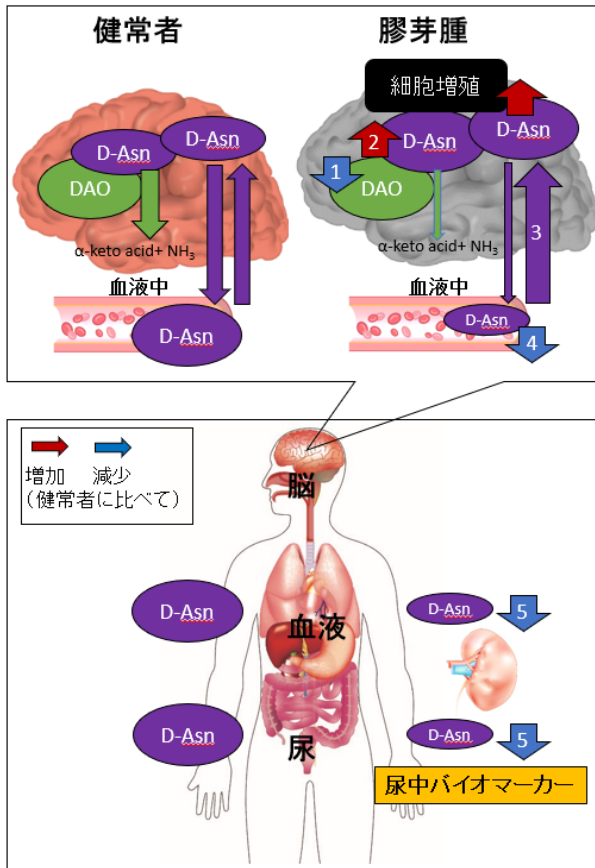
本研究では、まず膠芽腫患者から摘出された腫瘍組織のキラルアミノ酸解析を行いました。腫瘍組織では非腫瘍組織に比べ D-アスパラギン濃度が増加していました。一方、尿中 D-アスパラギン濃度は健常者に比べ膠芽腫患者で減少していました。この尿中 D-アスパラギン濃度は、健常者と膠芽腫患者を精度高く判別できました（感度 88%、特異度 92%）。さらに、膠芽腫摘出後には健常者とほぼ同じ濃度まで尿中 D-アスパラギン濃度は増加しました。これらの結果は、膠芽腫組織が D-アスパラギンを取り込んでいることを示唆しています。マウスの脳内に膠芽腫を移植してもヒトと同様に尿中 D-アスパラギン濃度が減少しました。以上より、尿中 D-アスパラギン濃度を測定することで、脳内の膠芽腫の存在を知ることが可能であることが分かりました。

【今後の展開】

この研究成果は、尿中 D-アスパラギンが膠芽腫の早期診断および病勢評価における有用なバイオマーカーとなり得ることを示しています。今後は、複数の他施設とも連携し、より大規模な患者群を対象として検証し、尿中 D-アスパラギン濃度の測定が診断ツールとしての実用性を持つかどうかを確認することが必要です。本研究における発見は、今後の膠芽腫医療の発展に大きく寄与することが期待されます。

本研究は、科学研究費助成事業（課題番号 21K07315、研究代表者 中出祐介）、北國がん基金 2020 年（代表者 中出祐介）、金沢大学自己超克プロジェクトと金沢大学先魁プロジェクト 2022 年（木下雅史、中出祐介、中田光俊）の支援を受けて実施されました。

【本研究のまとめ】



1. 膠芽腫ではD-アスパラギン (D-Asn) を分解する酵素 (D-amino acid oxidase: DAO) が減少していた。
2. 膠芽腫内 D-Asn 濃度が増加した。
3. 4. 血中 D-Asn 濃度が減少したことから、血中から膠芽腫内へ D-Asn が取り込まれたと考えられた。
5. D-Asn は腎臓でほとんど再吸収されず尿中へ排泄される。したがって、血中・尿中 D-Asn 濃度の低下は膠芽腫の存在を示唆する。特に、尿中 D-Asn の濃度低下は顕著であった。

【掲載論文】

雑誌名： *Acta Neuropathologica Communications*

論文名： Urinary D-asparagine level is decreased by the presence of glioblastoma

(膠芽腫の存在により尿中 D-アスパラギンが低下する)

著者名： Yusuke Nakade, Masashi Kinoshita, Mitsutoshi Nakada, Hemragul Sabit, Toshiya Ichinose, Masashi Mita, Takeo Yuno, Moeko Noguchi-Shinohara, Kenjiro Ono, Yasunori Iwata, Takashi Wada

(中出祐介, 木下雅史, 中田光俊, Hemragul Sabit, 一ノ瀬 惇也, 三田真史, 油野岳夫, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 岩田恭宜, 和田隆志)

掲載日時： 2024 年 8 月 20 日 9 時 (米国東海岸標準時間) にオンライン版に掲載

DOI： 10.1186/s40478-024-01836-6

【用語解説】

※1 膠芽腫

膠芽腫は、脳に発生する最も悪性度の高い脳腫瘍の一つです。これは脳のグリア細胞から発生し、特に増殖が速く周囲の脳組織に浸潤する特徴があります。膠芽腫は治療が難しく、手術、放射線治療、化学療法などの多面的な治療が行われますが、予後は一般に不良です。診断後の 5 年生存率は低く、多くの患者が 2 年以内に亡くなります。早期発見ができるバイオマーカーと新しい治療法の開発が重要な課題とされています。

※2 アミノ酸

アミノ酸は、生体内で重要な役割を果たす有機化合物の一群です。構造としては、中央に炭素原子 (α 炭素) を持ち、そこにアミノ基 (-NH₂)、カルボキシル基 (-COOH)、水素原子 (H)、および側鎖 (R 基) が結合しています。この側鎖の種類によって、アミノ酸の性質が決まります。ヒトでは 20 種類あります。アミノ酸同士は、ペプチド結合を形成してポリペプチドやタンパク質を構築します。また、アミノ酸には、必須アミノ酸 (体内で合成できないため食物から摂取しなければならないアミノ酸) と非必須アミノ酸 (体内で合成可能なアミノ酸) があります。そしてさまざまな機能 (タンパク質の構成要素、代謝経路、体内の調節など) を有しています。このようにアミノ酸は、人間の健康と生命維持に非常に重要な役割を果たしており、そのバランスが崩れると健康問

題が生じることがあります。

※3 光学異性体

光学異性体（こうがくいせいたい）とは、同じ化学組成と分子構造を持ちながら、鏡像関係にある2つの分子のことです。これらの異性体は、鏡に映したように左右対称であり、実際には重ね合わせることができないため、別々の物質として存在します。光学異性体は、しばしば「D-型（右手型）」と「L-型（左手型）」と呼ばれます。特に生物学において、アミノ酸や糖などは特定の光学異性体だけが生体内で利用されることが多いため、光学異性体の違いは、物質の生理的な役割や機能に重要な影響を与えることがあります。D-型とL-型に識別されたアミノ酸のことをキラルアミノ酸と呼びます。

※4 D-アスパラギン

D-アスパラギン（D-Asn）は、アスパラギンというアミノ酸のD-異性体です。アミノ酸は通常、L型とD型の2つの光学異性体を持ち、L型は生体内で一般的に利用される形態です。D-アスパラギンの生体内濃度は極めて低く、その生理活性作用も不明です。また、最近の研究では、D-アミノ酸が腫瘍の成長や発達に影響を与える可能性が示唆されています。

※5 バイオマーカー

バイオマーカーとは、体内の生物学的状態や疾患の存在を示す測定可能な指標のことです。これには血液や尿の成分、特定の遺伝子やタンパク質の異常などが含まれます。バイオマーカーは病気の診断、進行状況のモニタリング、治療効果の評価に役立ちます。例えば、がんの早期発見や、疾患のリスク評価に利用されることがあります。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

中田 光俊（なかだ みつとし）

TEL：076-265-2384

E-mail：mnakada@med.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈（やまだ りな）

TEL：076-265-2109

E-mail：t-isomu@kanazawa-u.ac.jp