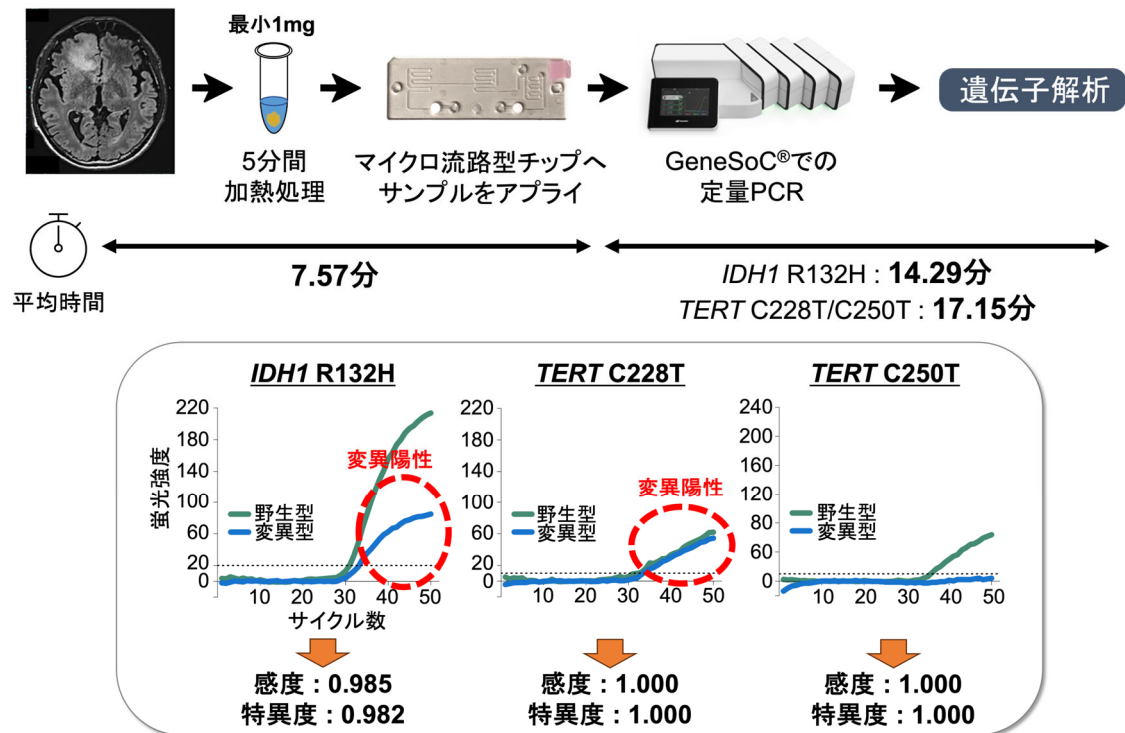


手術中 25 分で脳腫瘍の遺伝子診断が可能に！ ～脳腫瘍の“超”迅速診断法を確立～

【本研究のポイント】

- ・脳腫瘍で最も多い神経膠腫の診断に重要な 2 つの遺伝子変異を、術中 25 分以内に検出する新しい解析手法を確立し、従来の手法に比べて大幅な時間短縮が可能となった。
- ・*IDH1* 変異の検出で感度 98.5%、特異度 98.2%、*TERT* プロモーター変異では感度・特異度ともに 100%という、極めて高い診断精度を示した(図 1)。
- ・手術中に複数部位での迅速遺伝子解析を行うことで、腫瘍と正常組織の境界部の同定や、よりの確な腫瘍切除範囲の検討に貢献する可能性がある。

【図1】



【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学の前田紗知研究員、大岡史治講師、齋藤竜太教授らの研究グループは、脳腫瘍の迅速な分子診断を可能とする新たな遺伝子解析技術を開発しました。本システムは、組織を採取してから 25 分以内で脳腫瘍に特徴的な遺伝子変異を検出できる、世界初の臨床応用型手法です。

マイクロ流路技術を用いた高速リアルタイム PCR 装置「GeneSoC[®]」(杏林製薬)と、加熱処理のみで高品質 DNA を抽出できる独自のプロトコルを組み合わせることで、神経膠腫の診断に極めて重要な遺伝子変異(*IDH1* 変異・*TERT* プロモーター変異)を迅速かつ高精度に検出することに成功しました。

120 例で手術中に解析を行い、*IDH1* 変異に対して感度 98.5%、特異度 98.2%、*TERT* プロモーター変異に対しては感度・特異度ともに 100%の診断精度が得られました。これらの遺伝子異常は腫瘍細胞にしか認めないことから、手術中に複数箇所の検体を解析することで、遺伝子異常の有無をもとに正常脳と腫瘍の境界をリアルタイムに把握できる可能性が示唆されました。本技術は手術中に腫瘍の適切な切除範囲を検討する上で有用なツールとなることが示されました。

脳腫瘍の診断および手術の精度向上に資する新たな技術として、今後の臨床応用が期待されます。

本研究成果は、2025 年 8 月 24 日付(日本時間 8 月 25 日 0 時)国際医学雑誌『*Neuro-Oncology*』に掲載されました。

1. 背景

脳腫瘍の中でも神経膠腫^{*1}は、進行が早く再発率も高いため、早期の正確な診断と的確な治療方針の決定が極めて重要です。近年では、腫瘍の組織診断だけでなく、遺伝子解析にもとづく分子診断が脳腫瘍分類の中心となり、なかでも *IDH1* 遺伝子変異^{*2}と *TERT* プロモーター変異^{*3}は、腫瘍細胞の分子マーカーになるのみでなく、腫瘍のタイプや悪性を判断する上で重要な分子マーカーであると考えられています。これらの分子異常を手術中に把握することができれば、術中に正常組織との鑑別や、腫瘍の性質を考慮した摘出範囲の検討に有用な情報となると考えられます。従来の遺伝子解析法では、これらの遺伝子解析の結果が得られるまでに 1~2 日を要するのが一般的であり、手術中に腫瘍の分子情報を得ることは困難でした。

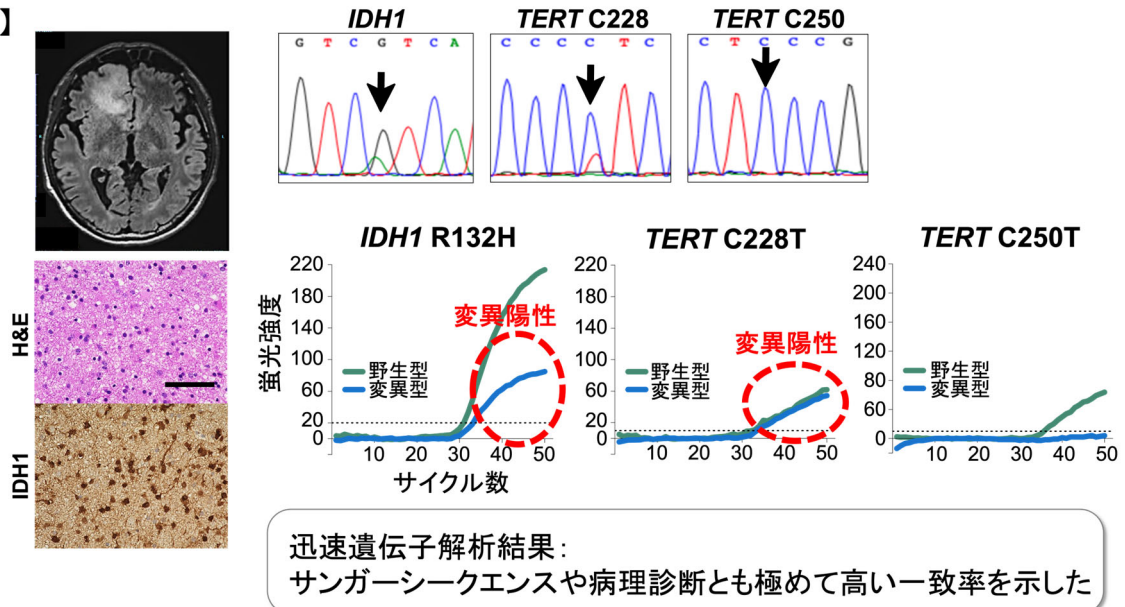
2. 研究成果

本研究では、術中に神経膠腫の分子診断を行うための新たな遺伝子解析システムを開発し、脳腫瘍症例 120 例を対象にその有用性を検証しました。術中に摘出した腫瘍組織から迅速に DNA を抽出・解析し、*IDH1* R132H および *TERT* プロモーター(C228T/C250T)変異の有無を評価しました。

迅速遺伝子解析結果を術後に行われたサンガーシーケンス^{*4}の結果と比較したところ、*IDH1* R132H 変異の検出では感度 98.5%、特異度 98.2%、*TERT* プロモーター

変異に関しては感度・特異度ともに 100%という高い診断精度を得ることができました(図 2)。また術後に得られた病理診断とも極めて高い一致率を示し、術中診断ツールとしての信頼性が示されました。1 検体あたりの解析所要時間は検体採取から DNA 抽出までは平均 7.57 分、DNA 抽出後の解析時間は *IDH1* で 14.29 分、*TERT* プロモーターで 17.15 分であり、いずれも 25 分以内に結果が得られ、手術中に結果が得られることから手術の方針決定へ活用できることが確認されました。

【図2】



加えて、同一腫瘍内の複数部位から腫瘍組織を採取し、それぞれの部位における遺伝子変異の有無を評価することで、腫瘍と正常組織の境界を術中に同定する試みも行いました。特に *IDH1* 変異を有する腫瘍では、*IDH1* 変異の有無で腫瘍細胞と正常細胞を鑑別することができるため、*IDH1* 変異が消失すれば腫瘍境界部をこえた可能性が高く、実際に病理診断でも整合する結果が得られました。迅速に分子異常を同定することで、分子マーカーに基づく腫瘍の摘出範囲の最適化に寄与するアプローチと考えられます。

また、本研究で施行している方法で抽出した DNA は全ゲノム解析、DNA メチル化解析など他の分子解析にも使用可能であることが確認できました。

3. 今後の展開

今後は、検出可能な遺伝子マーカーの拡充と更なる精度の向上を図るとともに、本技術を応用して複数の遺伝子変異を同時に解析できるマルチ遺伝子パネルの開発を進めていきます。より詳細かつ簡便な術中分子診断の実現を目指します。

4. 支援・謝辞

本研究は、杏林製薬株式会社および日本医療研究開発機構(AMED)(事業名:革新的がん医療実用化研究事業、研究開発課題名:新規核酸治療薬を用いた膠芽腫に対する臨床試験に関する研究)の支援のもとに実施されました。また、共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。

【用語説明】

＊1)神経膠腫:脳に発生する原発性脳腫瘍の中で最も頻度が高い腫瘍であり、進行の緩やかなものから急速に悪化するものまで、さまざまな悪性度の腫瘍が含まれます。悪性度は、世界保健機関(WHO)による分類に基づいて評価され、グレード4が最も悪性度の高い腫瘍になります。従来は形態学的な特徴をもとに診断されていましたが、近年では、*IDH1* 遺伝子変異や *TERT* プロモーター変異などの分子異常が、腫瘍の診断やグレードの判断に重要な指標であることが明らかとなり、診断や治療方針の決定において分子診断が不可欠になりつつあります。

＊2) *IDH1* 遺伝子変異: *IDH1* 遺伝子は細胞の代謝に関わる酵素をコードしており、細胞のエネルギー代謝や老廃物処理に重要な役割を担っています。神経膠腫において *IDH1* 変異は、*IDH1* R132H 型が最も多く、変異があると星細胞腫もしくは乏突起膠腫に診断されます。また *IDH1* 変異型腫瘍でも正常細胞には *IDH1* 変異は認めないことも明らかになっているため、腫瘍細胞の分子マーカーとしても重要と考えられています。このため、*IDH1* 変異の有無は、診断や病型分類、治療方針の決定において重要な分子マーカーとされています。

＊3) *TERT* プロモーター変異: *TERT* 遺伝子は、細胞の寿命に関係する「テロメラーゼ」と呼ばれる酵素の構成要素をコードしています。*IDH* 変異と *TERT* プロモーター変異を認めると乏突起膠腫の診断となります。また、神経膠腫の中で最も悪性度の高い膠芽腫で高頻度に認められる遺伝子異常であり、*IDH* 変異がなく *TERT* プロモーター変異のみを認める膠芽腫と診断されます。*TERT* プロモーター変異も診断・分類・予後予測における重要なバイオマーカーとして注目されています。

＊4)サンガーシークエンス:サンガーシークエンスは現在、臨床検査や研究で広く使われている解析手法です。1回の解析で読み取れる長さは数百塩基程度と限られますが、特定の遺伝子変異の確認には非常に適しています。一方で、検体の前処理から解析、データの確認・判定までに通常1～2日程度を要することが多く、術中の迅速な診断には不向きとされています。そのため、手術中に結果を得たい場面では、より高速な手法との併用や代替が検討されています。

【論文情報】

雑誌名:Neuro-Oncology

論文タイトル:Rapid Intraoperative Genetic Analysis of Adult-type Diffuse Gliomas Using a Microfluidic Real-Time Polymerase Chain Reaction Device

著者:Sachi Maeda, Yotaro Kitano, Fumiharu Ohka, Kazuya Motomura, Kosuke Aoki, Shoichi Deguchi, Yoshiki Shiba, Masafumi Seki, Yuma Ikeda, Hiroki Shimizu, Kenichiro Iwami, Kazuhito Takeuchi, Yuichi Nagata, Junya Yamaguchi, Keisuke Kimura, Yuhei Takido, Ryo Yamamoto, Akihiro Nakamura, Shohei Ito, Keiko Shinjo, Yutaka Kondo, Shohei Miyagi, Kennosuke Karube, and Ryuta Saito
DOI:[10.1093/neuonc/noaf188](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaf188)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Neu_250825en.pdf