

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 横田 一樹

論 文 題 目

Identification of novel neuroblastoma biomarkers in urine samples

(新たな神経芽腫尿中バイオマーカーの特定)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

委員

近 藤 豊 

名古屋大学教授

委員

江 畑 智 希 

名古屋大学教授

指導教授

内 田 広 夫 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、神経芽腫の患者および対照群の尿検体を得た後、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) を用いてその代謝物を網羅的に解析、定量を行い、統計学的手法や機械学習法で候補を絞り、判別モデルでがん検査モデルを構築し予測値を算出、これを対照群と比較する事により神経芽腫の新たなバイオマーカー候補を特定した。腫瘍に重要な 3 つの代謝経路、すなわち、メチオニン系、チロシン系、コルチコステロイド系を特定し、これらから一つずつ選ばれた 3 つのバイオマーカー (3-methoxytyramine sulphate、cystathionine、cortisol) を組み合わせて予測値を比較した。結果として神経芽腫患児 15 例と対照群 39 例とを区別することができたため、これらの組み合わせはバイオマーカーとして有用である事が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回同定した 3 種類の物質はマーカー候補として報告された過去があるものの、現在の臨床現場で主流の尿中腫瘍マーカーである HVA や VMA と比較するとその有用性は劣っており、単独での診断価値は高くはない。3 物質とも神経芽腫の代謝系を反映しているものの、その単体での意義に関しては今後の課題である。
2. 機械学習で 19 種類まで候補物質を絞り、これらを 2 種類から 5 種類程度で様々な組み合わせで検査モデルを構築して比較検討した。神経芽腫群と対照群との判別において、最も精度が高かった組み合わせがこの 3 種類であったため、バイオマーカー候補として選出した。
3. 小児において蓄尿検査は数居が少し高いため、検体はスポット尿とした。その尿中の物質濃度は日内変動の影響が大きいため解析には浸透圧で補正した値を用いた。LC/MS による網羅的解析で抽出した 998 種類の物質を定量し、各々物質の定量値を標準化して相対定量を算出した。相対定量値を用いて Wilcoxon 順位和検定により有意差をもって増減している代謝物を抽出し、Random Forest 解析による機械学習で重要度を順位付けして候補物質を絞った。
4. 神経芽腫における代謝経路は数多くあると考えられ、本研究はその中の 3 つの経路に焦点を当てたものである。よって、この 3 つの経路のみではその病態や生物学的分子学的特徴、予後因子などは評価できないと考えられる。また本研究の結果からは、この 3 種類の物質の組み合わせで神経芽腫の病勢は表していると考えられるが、病期との関係に関してはサンプルが偏っており評価できない。

本研究はメタボロミクス的手法を用いて神経芽腫の診断や病勢評価に有用なバイオマーカーを特定したもので、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	横田一樹
試験担当者	主査	阿部 健江 	副査 <sub>1</sub>	近藤 豊 
	副査 <sub>2</sub>	江畑 智希 	指導教授	内田 宏夫 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3つの物質の単独での意義</li> <li>2. 何故この3つの物質が選ばれたのか</li> <li>3. 尿の濃度補正や代謝物の相対定量について</li> <li>4. 得られたバイオマーカーの腫瘍生物学的な意義や病態との関係</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				