

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09873

研究課題名（和文）周術期乳癌患者への予知的口腔支援システムの構築

研究課題名（英文）Development of predictive oral supportive system for perioperative breast cancer patients

研究代表者

丹田 奈緒子（Tanda, Naoko）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：00422121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：骨は乳癌で最も転移しやすい部位である。骨転移は疼痛、病的骨折、高カルシウム血症、脊髄圧迫などの骨関連事象を引き起こすために生活の質も低下しやすい。骨関連事象の予防に使用される骨代謝修飾薬の副作用として顎骨壊死が報告されているため、乳癌の骨転移は医師と歯科医師両者にとって共通の重要事項であり、骨転移に関連する因子は予知的口腔支援に重要である。

再発を除いた手術可能な乳癌症例について、骨転移発現までの期間と骨転移発現に関連すると思われる変量についてCox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った。統計学的に有意な予後リスク因子は腫瘍のステージとアルコール感受性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究はretrospective studyのため対象患者の遺伝子の検索は行っていないが、アルコール感受性の高さは2型アルデヒド脱水素酵素（aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2）のALDH2 遺伝子多型に由来する場合が多いと推測される。ALDH2 遺伝子多型は日本を含め東アジアで多く認められる。乳癌患者では骨転移を発現していても将来的に骨関連事象の予防として骨代謝修飾薬が使用される可能性もあるため、あらためて歯科での定期的な口腔管理の重要性が示された。

研究成果の概要（英文）：Bone is the most frequent metastatic site of breast cancer, and metastases cause a poor quality of life due to bone pain, pathological fracture, hypercalcemia, and spinal cord compression. Bone metastases in breast cancer patients are a common concern for medical doctors and dentists. Bone-modifying agents, which are necessary to prevent skeletal-related events, are associated with osteonecrosis of the jaw as an adverse side effect. Prognostic risk factors of bone metastases are important for predictive oral supportive system for breast cancer patients.

Univariate analysis and multivariate analysis were performed using the Cox proportional hazards model to investigate associations between prognostic variables and time to bone metastasis in primary operable breast cancer patients. In multivariate analysis, tumor stage and alcohol sensitivity were significant prognostic risk factors for bone metastases.

研究分野：予防歯科学分野

キーワード：口腔支援システム 乳癌 骨転移 アルコール感受性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 世界がん研究基金によると、乳癌は女性最多の癌であり(年間罹患数 170 万人 女性癌罹患者の 25%)罹患率は増加し続けるとされた。(World Cancer Research Fund International,2012)。我が国でも乳癌は女性罹患率第 1 位であり年間乳癌罹患数 90000 人、その死亡数 14000 人と予測されていた(国立がんセンター, 2016 年予測)。乳癌は微小転移、骨転移しやすく骨密度の低下を伴うことから長期的な病状の制御と薬物療法が必要とされる。薬物療法の有害事象である口腔粘膜炎や顎骨壊死の発症を予測し予防することは口腔内の環境を良好に保つだけでなく長期的に生活の質を維持するためにも極めて重要である。

(2) 殺細胞性抗がん剤による口腔粘膜炎は一般的に30-40%の発現頻度といわれているが、近年は転移再発乳癌に分子標的治療薬が用いられるようになってきている。細胞シグナル伝達に関与し細胞の増殖や生存に中心的な役割を持つmTORを標的とするmTOR阻害薬では閉経後進行再発乳癌患者の64.5%に口腔粘膜炎の発現が認められた(第 相国際共同臨床試験BOLERO-2)。殺細胞性抗がん剤による口腔粘膜炎とは異なりアフタ性口内炎に類似した様相を呈するが、機序は解明されていない。

(3) 癌細胞はサイトカインを分泌することで骨芽細胞を刺激し、その膜表面にreceptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)を発現させる。RANKLは破骨細胞を誘導し破骨細胞は骨を融解し、得られた空間に転移巣が成立する。乳癌では骨芽細胞自体が抑制されることによっても溶骨性の骨転移が促進される。疼痛や骨折、溶骨に伴う高カルシウム血症などの骨関連事象を伴うため、破骨細胞をアポトーシスに導き直接抑制するビスフォスフォネート、RANKLを中和し破骨細胞形成を抑制する抗RANKL抗体デノスマブが骨吸収抑制薬として使用される。しかし重篤な副作用として顎骨壊死があるため投与前の観血的歯科治療・口腔衛生管理が強く推奨されている。乳癌骨転移発症者では重度の骨関連事象に伴い既に骨吸収抑制薬が投与開始されているか緊急投与が必要な場合も多く、長期の骨吸収抑制薬投与による顎骨壊死は治療困難例も少なくない。乳癌の骨転移は医科歯科双方にとって共通の重要事項である。

(4) 2型アルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2)はエタノール代謝で生ずるアセトアルデヒドを酸化する酵素であるが、近年大腿骨近位部骨折ならびに骨粗鬆症の発症にALDH2遺伝子多型rs671の保有(ヘテロならびにホモ接合型)が有意に関連することが示されている。飲酒の有無にかかわらずアセトアルデヒドの血中濃度が上昇しアセトアルデヒドによる骨芽細胞の分化不全、機能障害が生じることが一因とされる。ALDH2遺伝子多型rs671の保有によりアルコール感受性は強くなりやすい。乳癌で使用される抗癌剤のうちアルコールが溶媒の抗癌剤では、副反応を予防するため使用前にアルコール感受性について問診する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、口腔粘膜炎のみならず骨折などの骨関連事象の予測可能性についても検討し、予防に活かせる周術期乳癌患者への予知的口腔支援システムの構築を目指すことであった。

3. 研究の方法

(1) 顎骨壊死は病的骨折などの骨関連事象の予防あるいは治療として投与される骨代謝修飾薬によって引き起こされる有害事象である。骨関連事象(病的骨折、脊髄圧迫による疼痛など)は長期にわたり生活の質を低下させるが、乳がんの骨転移に起因するものである。そのためALDH2遺伝子多型を持つと考えられるアルコール高感受性の有無と骨転移・骨関連事象との関連について過去の症例について後方視的に研究を行った。東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会からの承認(受付番号:2018-3-20)後、アルコールを溶媒とするタキソ

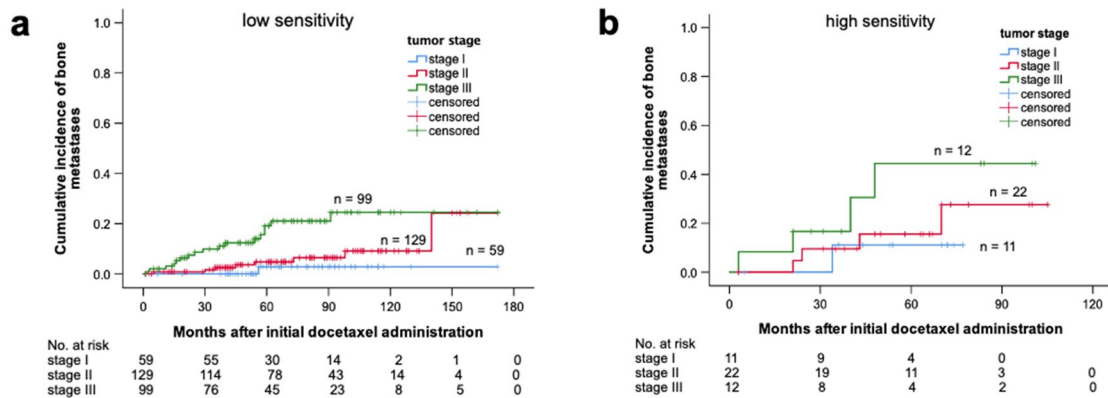
イド系抗悪性腫瘍剤を使用した乳癌患者の情報を電子カルテから集積した。

(1) 集積した情報から、再発と遠隔転移例を除いた手術可能な症例についてretrospective cohort studyを行った。腫瘍評価項目をタキソイド系抗悪性腫瘍使用後骨転移発症までの期間、副次的評価項目をタキソイド系抗悪性腫瘍剤使用後骨関連事象発生までの期間とした。腫瘍のステージ、アルコール感受性でそれぞれ層別化し累積骨転移率ならびに累積骨関連事象発生率についてKaplan-Meier 法により分析評価した。また、Cox proportional hazards modelを用いて評価項目に影響を与える予後因子について多変量解析を行った。

4. 研究成果

(1) アルコール感受性による層別化

アルコール感受性が低い群での腫瘍ステージ間比較では、stage IIIはstage IIと比較して統計学的に有意に、またstage Iと比較しても統計学的に有意に、累積骨転移率が高かった（図a）。しかしながら、アルコール感受性の高い群では累積骨転移率について腫瘍ステージ間に統計学的な有意差は認められなかった（図b）。

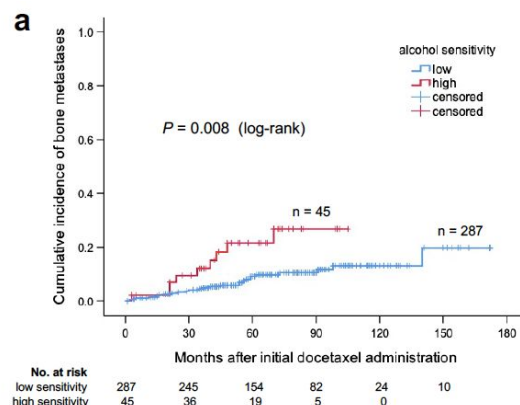


(2) 腫瘍のステージによる層別化

腫瘍ステージI, II, IIIごとにアルコール感受性の高さによる累積骨転移率の違いについて解析したところ、stage IIにおいてのみアルコール感受性の高い群で累積骨転移率が高かった。

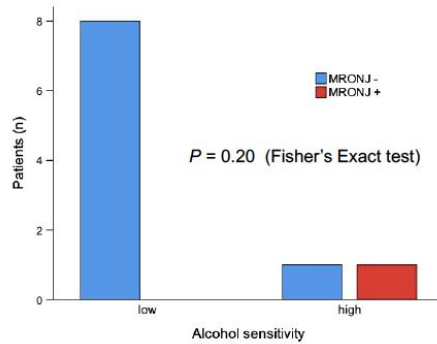
(2) 副次的評価項目である骨関連事象の発生についてはアルコール感受性が低い群でも高い群でも腫瘍ステージ間に統計学的有意差は認められなかった。また、腫瘍ステージで層別化した場合、stage IIにおいてのみ、アルコール感受性が高い群で骨関連事象の累積発生率が統計学的に有意に高かった。

(3) Cox proportional hazards modelでの解析では評価項目に影響を与える変量として年齢（50歳未満、50歳以上）、腫瘍ステージ（stage I vs. stage II and stage）、エストロゲンレセプター(ER)の有無、プロゲステロンレセプター(PgR)の有無、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)発現の有無、アルコール感受性（high vs. low）を想定した。多変量解析の結果、骨転移発症までの期間に影響を与える有意な予後リスク因子は腫瘍のステージならびにアルコール感受性（右図a）であった。



(4) 骨関連事象発生までの期間に影響を与える予後因子についても同様の解析を行ったが統計学的に有意な因子は存在しなかった。

(5) 骨関連事象の種類についてアルコール感受性による有意な差は認められなかった。骨吸収抑制剤使用患者のうち、薬剤関連性顎骨壊死発現は1名のみでありアルコール感受性は高かった。



(6) アルコール感受性の高さは2型アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2) のALDH2 遺伝子多型に由来すると推測されるが、retrospective studyのため対象患者の遺伝子の検索は行っていない。ALDH2機能低下によるアセトアルデヒド蓄積が骨転移率の高さの要因と推測するが、その確証は得られていない。アルコール感受性とALDH2 遺伝子多型との整合性、アセトアルデヒドの蓄積評価と骨転移、アルデヒド蓄積と口腔環境因子ならびに薬剤関連性顎骨壊死発現との関連、については、今後解明すべき「問い」となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naoko Tanda, Hiroshi Tada, Jumpei Washio, Nobuhiro Takahashi, Takanori Ishida, Takeyoshi Koseki	4. 巻 -
2. 論文標題 Influence of alcohol sensitivity on bone metastases and skeletal-related events in primary operable breast cancer: A retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE (in press)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	多田 寛 (Tada Hiroshi) (50436127)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	石田 孝宣 (Ishida Takanori) (00292318)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	鷲尾 純平 (Washio Jumpei) (20400260)	東北大学・歯学研究科・講師 (11301)	
研究分担者	高橋 信博 (Takahashi Nobuhiro) (60183852)	東北大学・歯学研究科・教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小関 健由 (Koseki Takeyoshi) (80291128)	東北大学・歯学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	岩永 賢二郎 (Iwanaga Kenjiro) (20448484)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	
研究分担者	玉原 亨 (Tamahara Toru) (40756235)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関