

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09230

研究課題名（和文）数理的解析による膵癌個別化治療の提案

研究課題名（英文）Computational modeling of pancreatic cancer patients identifies optimum intervention strategies

研究代表者

山本 君代（中村）（Yamamoto, Kimiyo）

大阪医科薬科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70611078

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究費により補助を受けた研究では、数理学術領域にて発展した、確率論的記述を医学・臨床医学に応用するという独創的発想により、1000症例を超える臨床データを用いることで膵癌増殖様式と増殖率を推定し、腫瘍増大と共に激しくなる腫瘍細胞間競合の効果を加味したロジスティック増殖様式が最も適合することを明らかにした。更に、数理モデルを構築の上で、手術切除や薬物治療に関する個別化治療戦略に新提唱を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

数理的理論を背景にしたアプローチを用いることで、腫瘍ダイナミクスの解明や、治療介入効果の予測における強力な手法となり得る。特に腫瘍増殖では、腫瘍細胞のクローン進化過程において確率的かつ分岐を伴う現象を表すことが可能な確率論的記述が親和性が高い。このような融合手法は、従来の生物学や臨床統計学、情報科学では代替不可能である。希少疾患では、臨床試験の実施機会が限られる場合が少なくなく、試験計画立案の段階で有望な治療戦略や予後因子を探索へ組み入れることが肝要だが、数理モデルによる理論的背景をもった提案を加えることで、試験の意義と学術性を深め、成功に導く可能性を高めることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We combined clinical and theoretical approach for the goals for informing clinical decision-making for patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and to allow for the rational design of clinical strategies using chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, and radiation therapy. We developed a computational analysis platform to investigate the dynamics of growth, metastasis and treatment response. Our framework establishes a logistic growth pattern of PDAC and defines the Local Advancement Index, which determines the eventual primary tumor size and predicts the number of metastases. The analyses ascertain that i) radiotherapy after induction chemotherapy improves survival in cases receiving induction FFX or with larger LAI, ii) neoadjuvant chemotherapy improves survival in cases with resectable PDAC, and iii) temporary cessations of chemotherapies do not impact overall survival, which supports the feasibility of treatment holidays for patients with FFX-associated adverse effects.

研究分野：数理腫瘍学

キーワード：数理腫瘍学 数理モデル

## 1. 研究開始当初の背景

近年の研究により、膵癌の進展形式は、他臓器遠隔転移にて死亡する広範囲転移型と、転移巣は少ないものの局所病巣が破壊的に増大するオリゴ転移型との、2種類に分類できることが報告されている(Iacobuzio-Donahue et al, JCO, 2009)。膵癌のこれらの進展形式を予測しようと、様々な臨床研究や分子生物学的研究が試みられたが、実質的な方法は未だ見つかっていない(Strobel et al, Nat Rev Clin Oncol, 2018)。これらの進展形式を事前に予測できれば、各症例における最適な治療計画を立案できる可能性が拓かれる。近年、がん研究へ数理的手法を導入することで新たな知見が得られているが、本研究では、数理的手法を用いることで膵癌の腫瘍進展形式を予測する方法を樹立し、個別化治療を提案する、という学術的問いを投げかけた。

## 2. 研究の目的

下記を目標として掲げた。

目標1 膵臓癌1089症例の経時腫瘍体積データを用い、腫瘍増殖様式と増殖率を推定する。

目標2 目標1にて推定した腫瘍増殖様式、及び、癌細胞増殖率を組込んだ数理モデルを構築し検証する。

目標3 腫瘍進展形式の予測因子の探索と試験的治療への反応を予測する。

## 3. 研究の方法

目標1では、米国マサチューセッツ総合病院にて収集された計**1089**症例における、最低三時点の腫瘍体積の時系列データを使用し、腫瘍増殖様式と増殖率を推定した。その際、原発巣と転移巣の各々において、無治療、Gemcitabine、FOLFIRINOX、及び、Gemcitabine+Nabの治療別に推定を行った。腫瘍増殖様式としては、①指数増殖、②ロジスティック増殖、③ゴンペルツ増殖、の何れが臨床データと最も合致するかを、症例間の差を考慮可能な混合効果モデルを使用し推定した。増殖様式のモデル適合度の高さは、赤池情報量規準(AIC)により評価した。

目標2では、目標1で推定した腫瘍増殖様式と増殖率をパラメータとして用い、確率過程を基盤とした数理モデルを構築した。また、独立した73症例の大阪医科大学コホートをを用い、構築した数理モデルを検証した。

目標3では、コンピュータ上で臨床試験を実行し、予測因子の探索と試験的治療の有効性を調べた。標準治療および局所重点的治療などの試験的治療を加え、予後を比較した。

## 4. 研究成果

目標1にて、無治療での腫瘍増殖様式としては、①指数増殖、②ロジスティック増殖、③ゴンペルツ増殖の各々で、AICは原発巣で583、-107、-101、また転移巣で1032、270、587であり、ロジスティック増殖形式が最も適合した。また、各症例の腫瘍増殖率を無治療、及び、各治療下にて推定に成功した。

目標2では、確率過程を基盤に、2ステップ確率モデルを構築した。原発巣内部に存在

するtype-0細胞が分裂死亡する過程で、突然変異により転移能力を有するtype-1細胞を生み出す。Type-1細胞が転移巣へ転移することでtype-2細胞が生じる。腫瘍細胞はロジスティック増殖を行うため、腫瘍増大と共に分裂速度は低下し、原発巣と転移巣各々の環境収容力へと収束する（図1）。当モデルを基に、確率シミュレーションを行った。

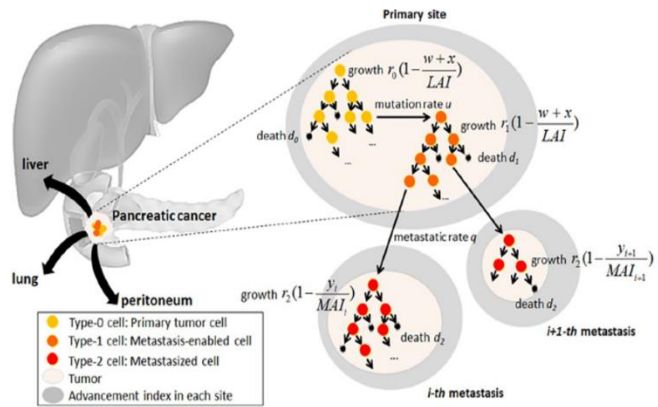


図1 膵癌の数理モデル

構築した数理モデルが、死亡時の原発巣サイズ、及び、死亡時の転移巣個数の分布を予測できるかを、確率シミュレーション症例とMGH、及び、大阪医科大学コホートと比較することで検証し、十分な予測精度であることを示した（図2）。また、原発巣の環境収容力が小さいほど、診断時の転移巣の個数は多く、また、最大の転移巣サイズも大きいという臨床データの解析結果を、確率シミュレーション症例で再現できた。

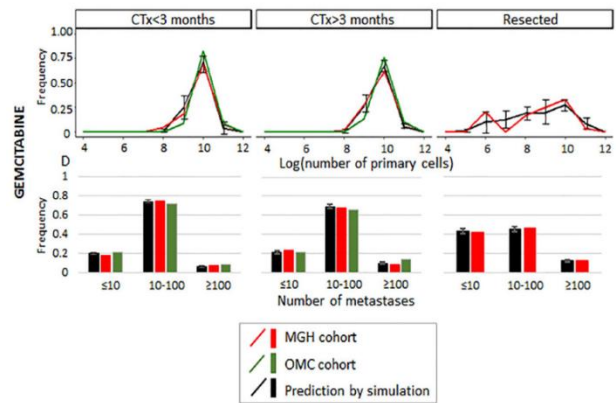


図2 数理モデルによる原発巣サイズと転移巣数の予測

目標3では、コンピュータ上で臨床試験を実行し、予測因子の妥当性および試験的治療の有効性を調べる。オリゴ型膵癌への放射線化学療法の有効性を調べた。確率シミュレーション症例を、Regimen1: 化学療法3ヵ月、放射線治療、化学療法3ヵ月、及び、Regimen2: 6ヵ月の化学療法を投与する群に振り分け、生存成績を比較した。結果として、環境収容力が中央値以上の原発巣を有する場合、化学療法の種類を問わずに放射線化学療法が優れていた（図3）。また、術前化学療法の効果を調べた。確率シミュレーション症例を、Regimen1: 診断後4ヵ月の術前化学療法後に手術切除を行い、その後6ヵ月の化学療法を投与、及び、Regimen2: 診断後即手術切除し、6ヵ月の化学療法を投与する群に振り分け、生存成績を比較した。結果として、化学療法の種類を問わず術前化学療法が優れていた。

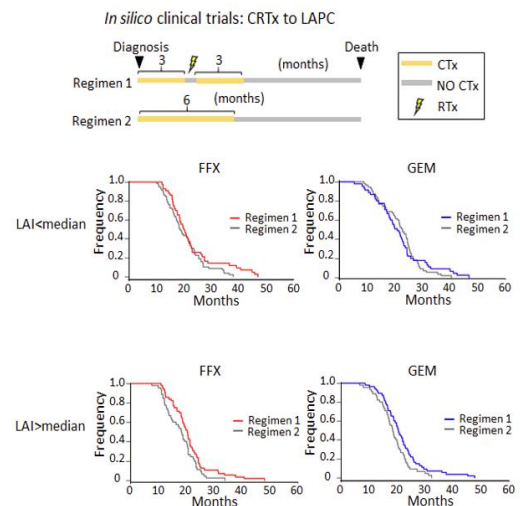


図3 数理モデルによる最適化治療戦略の提案

当研究において、環境収容力の大きな膵癌原発巣を有する場合、転移巣個数が少なく、局所破壊傾向にあることを示した。また、そのような膵癌に局所重点的治療である放射線化学療法が有効であることを示した。

引用文献)

Iacobuzio-Donahue et al., DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009 Apr

10;27(11):1806-13.

Strobel et al., Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Jan;16(1):11-26.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aoki K, Suzuki H, Yamamoto T, Yamamoto KN, Maeda S, Okuno Y, Ranjit M, Motomura K, Ohka F, Tanahashi K, Hirano M, Nishikawa T, Shimizu H, Kitano Y, Yamaguchi J, Yamazaki S, Nakamura H, Takahashi M, Narita Y, Nakada M, Deguchi S, Mizoguchi M, Momii Y, Muragaki Y, Abe T, et al.	4. 巻 81
2. 論文標題 Mathematical Modeling and Mutational Analysis Reveal Optimal Therapy to Prevent Malignant Transformation in Grade II IDH-Mutant Gliomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4861-4873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-21-0985.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamamoto KN, Nakamura A, Liu LL, Stein S, Tramontano AC, Kartoun U, Shimizu T, Inoue Y, Asakuma M, Haeno H, Kong CY, Uchiyama K, Gonen M, Hur C, Michor F.	4. 巻 14
2. 論文標題 Computational modeling of pancreatic cancer patients receiving FOLFIRINOX and gemcitabine-based therapies identifies optimum intervention strategies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plos One	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) 10.1371/journal.pone.0215409	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
1. 著者名 Yamamoto KN, Liu L, Nakamura A, Haeno H, Michor F.	4. 巻 3
2. 論文標題 Stochastic evolution of pancreatic cancer metastases during logistic clonal expansion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCO Clinical Cancer Informatics.	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/CCI.18.00079.	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
1. 著者名 Hinohara K, Wu HJ, Sebastien Vigneau, McDonald TO, Igarashi KJ, Yamamoto KN, Madsen T, Fassl A, Egri SB, Papanastasiou M, Ding L, Peluffo G, Cohen O, Kales SC, Lal-Nag M, Rai G, Maloney DJ, Jadhav A, Simeonov A, Wagle N, Brown M, Meissner A, Sicinski P, Jaffe JD, Jeselsohn R, GimeIbrant AA, Michor F, Polyak K.	4. 巻 35
2. 論文標題 KDM5 Histone Demethylase Activity Links Cellular Transcriptomic Heterogeneity to Therapeutic Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Cell.	6. 最初と最後の頁 939-953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2019.01.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Janiszewska M, Tabassum DP, Castano Z, Cristea S, Yamamoto KN, Kingston NL, Murphy KC, Shu S, Harper NW, Del Alcazar CG, Alekovi; M, Ekram MB, Cohen O, Kwak M, Qin Y, Laszewski T, Luoma A, Marusyk A, Wucherpfennig KW, Wagle N, Fan R, Michor F, McAllister SS, Polyak K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Subclonal Cooperation Drives Metastasis by Modulating Local and Systemic Immune Microenvironments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 879-888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0346-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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	新井田 厚司 (Niida Atsushi) (00772493)	東京大学・医科学研究所・講師  (12601)	
研究分担者	内山 和久 (Uchiyama Kazuhisa) (80232867)	大阪医科薬科大学・医学部・名誉教授  (34401)	

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
---------	---------