

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19183

研究課題名（和文）頭頸部がん重粒子線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究

研究課題名（英文）Oral microbiome in osteoradionecrosis after carbon-ion radiotherapy for head and neck cancer

研究代表者

伊川 裕明（Ikawa, Hiroaki）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・QST病院 治療診断部・医長

研究者番号：00793928

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：頭頸部がんに対する重粒子線治療では、照射後に放射線性顎骨壊死が出現し、同部位の細菌感染が臨床的に問題となる事がある。そこで本研究の目的は、頭頸部がんに対する重粒子線治療後に現れた顎骨壊死部の細菌叢の特徴を次世代シーケンサーを用いて明らかにすることである。結果は、頭頸部がん重粒子線照射後の顎骨壊死部は口腔内のその他の部位と比較して細菌叢が異なり、グラム陰性桿菌が豊富であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
放射線性骨髄炎発症部位の細菌叢を解明することで、より効果的な顎骨壊死の発現予防と感染制御の戦略を確立することが可能となると思われる。

研究成果の概要（英文）：Osteoradionecrosis is a late complication after carbon-ion radiation therapy (CIRT) for head-and-neck cancer, and bacterial infection could be a serious clinical problem. Therefore, this study aimed to elucidate the characteristics of the microbiome in osteoradionecrosis after CIRT for head-and-neck cancer using next-generation sequencing. The results of this study, osteoradionecrosis after CIRT for head-and-neck cancer had different microbiomes from other sites in the oral cavity, with gram-negative bacilli being particularly numerous.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌 重粒子線治療

## 1. 研究開始当初の背景

重粒子線治療は X 線や陽子線と異なる物理的・生物学的な特性から、放射線抵抗性の腫瘍に対して有効とされている。そのため、頭頸部腫瘍(口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く)に対して 2018 年 4 月より保険が適用された(1)。

口腔がんに対する重粒子線治療において照射後に顎骨壊死が出現し、口腔内に顎骨の露出を認めた症例は 21.1%~36.5%、腐骨除去術を要した症例は 11.8%~13.5%であったと報告されている(2,3)。重粒子線治療によって腫瘍の制御が図れたにも関わらず顎骨壊死や骨露出が出現した場合には、細菌感染による局所感染から深部への感染波及、膿瘍形成や全身状態の増悪へと繋がる。そのため、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌感染の制御について、予防対策が必要と思われる。

口腔領域の感染の多くは嫌気性菌や難培養性細菌を含む混合感染である事が知られている。従来の培養法や PCR 法では検出できる細菌数も限られ、既知の菌種のみが検出されるため、包括的に解析を行うことに限界があった。近年、培養に依存しない口腔内細菌叢の構成を解析する方法として、細菌の必須遺伝子である 16SrRNA 遺伝子を指標とした 16S rRNA 解析が報告されている。次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA 解析は従来は解析困難であった口腔細菌叢を構成する菌種を網羅的に解明することが可能となる。これまでに、慢性顎骨骨髓炎に対する細菌叢の報告はされているが(4)、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌叢を解析した報告はない。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究の目的は、頭頸部がんに対する重粒子線治療において、顎骨壊死部の細菌叢の特徴を次世代シーケンサーを用いて明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

研究対象は、頭頸部腫瘍に対して当院で重粒子線治療が行われた症例のうち顎骨壊死が出現した患者の口腔内細菌叢を研究対象とした。また他の疾患(骨粗鬆症に対するビスホスホネート投与等)によって顎骨壊死が出現したと考えられる症例は、今回の検討からは除外した。

研究対象症例に対し、重粒子線照射野外、重粒子線照射野内で腐骨露出部以外、重粒子線照射野内の腐骨露出部の各 3 部位より細菌検体の採取を行った。

## 4. 研究成果

全 20 症例 60 検体のサンプルで細菌叢の網羅的解析を実施した。各部位間において細菌叢の構造に統計学的有意な差の有無を調べるために ANOSIM(analysis of similarities)解析を行なった。その結果として、重粒子線照射野外と照射野内の腐骨非出現部の細菌叢に統計学的な有意差は認めなかった( $p=0.895$ )。一方で重粒子線照射野外および照射野内の腐骨非出現部位と比較して、腐骨露出部位の細菌叢はそれぞれの集団間に統計学的な有意差( $p<0.05$ )を認めた。次に、各部位に存在する細菌種の相対存在量を比較するために、LEfSe(Linear discriminant analysis effect size)解析を行なった。その結果、顎骨壊死部の細菌叢はその他の部位と比較して

Bacteroidetes 門(*Prevotella* 属、*Tannerella* 属)、Fusobacterium 門 (*Fusobacterium* 属)、Spirochaetes 門 (*Treponema* 属) に属する細菌種が有意に豊富であることが認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kaneko Takashi, Koto Masashi, Ikawa Hiroaki, Shinoto Makoto, Takiyama Hirotooshi, Yamada Shigeru, Nemoto Kenji, Tsuji Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Dosimetric Analysis for Otitis Media With Effusion Due to Eustachian Tube Dysfunction After Carbon-ion Radiation Therapy for Head and Neck Cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 101115 ~ 101115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.adro.2022.101115	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Ikawa Hiroaki, Koto Masashi, Ebner Daniel K, Takiyama Hirotooshi, Shinoto Makoto, Nomoto Akihiro, Yamada Shigeru, Tsuji Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 A Custom Mouthpiece With Lip Bumper for Osteoradionecrosis Risk Reduction After Carbon-Ion Radiation Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Lip	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 101114 ~ 101114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.adro.2022.101114	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Aoki Shuri, Koto Masashi, Ikawa Hiroaki, Imai Reiko, Tokuhiko Omatsu, Shinoto Makoto, Takiyama Hirotooshi, Yamada Shigeru, Tsuji Hiroshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Long term outcomes of high dose carbon ion radiation therapy for unresectable upper C1-2 chordoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2162 ~ 2170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.27127	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Bhattacharyya Tapesh, Shinoto Makoto, Takiyama Hirotooshi, Nitta Yuki, Koto Masashi, Imai Reiko, Ikawa Hiroaki, Nomoto Akihiro, Tsuji Hiroshi, Yamada Shigeru	4. 巻 22
2. 論文標題 Long-term outcomes of octogenarian pancreatic cancer patients treated with carbon ion radiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 381 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2022.03.010	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Ikawa Hiroaki, Koto Masashi, Bhattacharyya Tapes, Kaneko Takashi, Takiyama Hirotohi, Shinoto Makoto, Nomoto Akihiro, Yamada Shigeru, Tsuji Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Accurate Delineation of Mucosal Lesions in Treatment-Planning Computed Tomography Using Iodine Paste Markers for Oral Mucosal Melanoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Practical Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 e278 ~ e281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prro.2022.01.009	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Ikawa Hiroaki, Koto Masashi, Bhattacharyya Tapes, Kaneko Takashi, Takiyama Hirotohi, Shinoto Makoto, Nomoto Akihiro, Yamada Shigeru, Tsuji Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Accurate Delineation of Mucosal Lesions in Treatment-Planning Computed Tomography Using Iodine Paste Markers for Oral Mucosal Melanoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Practical Radiation Oncology	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) 10.1016/j.prro.2022.01.009	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 -

1. 著者名 Takahashi Daiki, Demizu Yusuke, Koto Masashi, Kubo Nobuteru, Suefuji Hiroaki, Ikawa Hiroaki, Ohno Tatsuya, Shioyama Yoshiyuki, Okimoto Tomoaki, Tsuji Hiroshi, the Japan Carbon Ion Radiation Oncology Study Group	4. 巻 -
2. 論文標題 Multicenter study of re irradiation using carbon ions for head and neck malignancies after photon radiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	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) 10.1002/cam4.4741	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 -

1. 著者名 Ikawa Hiroaki, Inaniwa Taku, Koto Masashi, Bhattacharyya Tapes, Kaneko Takashi, Takiyama Hirotohi, Shinoto Makoto, Yamada Shigeru, Tsuji Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Stopping-power ratio of mouthpiece materials for charged-particle therapy in head and neck cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 83 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-021-00643-1	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 -

1. 著者名 IKAWA Hiroaki, KOTO Masashi, HAYASHI Kazuhiko, TONOGI Morio, TAKAGI Ryo, NOMURA Takeshi, TSUJI Hiroshi, KAMADA Tadashi	4. 巻 67
2. 論文標題 Feasibility of carbon-ion radiotherapy for oral non-squamous cell carcinomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 100 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.67.100	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 桐田 忠昭、原田 浩之	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 724
3. 書名 口腔癌	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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