

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08133

研究課題名（和文）乳がん患者における網羅的ゲノム・オミックス解析に基づく心毒性発症機序の解明

研究課題名（英文）Exploratory research into pathobiology mechanisms of cardiotoxicity in the trans-omics cohort of breast cancer patients treated with chemotherapy

研究代表者

杉村 宏一郎（Sugimura, Koichiro）

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：60375079

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）：化学療法未治療乳がん患者542例（平均年齢 56 ± 12 歳、全例女性）がCHECKHEART-BC 研究に登録され、観察期間 [中央値366日（四分位範囲：365-367）] において化学療法開始後に46例（8.5%）に心毒性の発生を認めた。33症例のオミックス解析からメタボローム上位6つのsphingomyelin SM24:0 SM24:1 SM(C26:0)、SM(OH)C22:1、Cholesterol esterのCE(18:3)、phosphatidylcholine PCae(C38:1)に関して、各メタボロームの経時的な変化を合わせて心毒性のリスクになりうるのか検討を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国で初の前向き登録研究より乳がん患者における化学療法による心毒性発生率を明らかにした。また、そのデータベースより心毒性のリスクスコアを構築し、低リスクスコア群を提唱することができた。このことは今後の心毒性サーベイランスにおける効率的な運用に役立つことができる。また、現在そのデータベースより非心毒性群と心毒性群のオミックス解析と遺伝子データを利用し潜在的な心毒性のリスクに関して解析中である。

研究成果の概要（英文）：542 chemotherapy-naive breast cancer patients (mean age 56 ± 12 years, all female) were enrolled in the CHECKHEART-BC study, and 46 cases (8.5%) were found to have developed cardiotoxicity after the start of chemotherapy during the observation period [median 366 days (interquartile range: 365-367)]. Omics analysis of 33 cases was used to examine whether the top six metabolome elements, sphingomyelin SM24:0, SM24:1, SM(C26:0), SM(OH)C22:1, cholesterol ester CE(18:3), and phosphatidylcholine PCae(C38:1), could be a risk factor for cardiotoxicity, by combining changes in each metabolome over time.

研究分野：循環器内科

キーワード：Oncocardiology 乳癌 心毒性 オミックス解析

1. 研究開始当初の背景

Cardio-oncology の重要性

近年、がん治療の進歩によりがん患者の予後は改善を認めている(図1)。しかし、新たながん治療薬に伴い問題となっているのが心血管系の副作用である。特に心臓合併症として心毒性による心機能の低下が、予後を悪化させるだけでなくがん治療自体の妨げになっていることは懸念すべき事項である。以上から、Cardio-oncology の分野は、がん治療の進歩に伴い必要とされているが、本邦においては海外に一步遅れている現状がある。

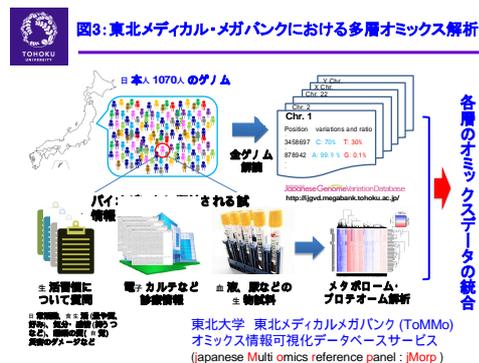
乳がん治療の伴う心毒性に対するデータベースの構築 CHECK-HEART BC 研究からの知見

乳がん治療に用いられてきた抗がん剤にアンスラサイクリン系薬剤があるが、薬剤の蓄積量に応じ心毒性の頻度が増加することが問題視されてきた。Trastuzumab も、高い効果が期待できる薬剤である一方で心毒性の報告がなされており、問題となっている。AMED 研究(杉村班)において心機能フォローアップを行った化学療法を行った乳がん患者の全国 26 施設による多施設共同前向き観察研究から(図2)、約 600 名のデータベース構築がなされている。

東北大学での preliminary data から、また多施設研究における解析より、1年間のフォローアップで心毒性は 8%に発生し、心毒性症例では化学療法前の心臓 MRI の nativeT1 値が有意に高いといった知見が得られた。心血管リスクに関連のない nativeT1 値の上昇は心毒性に対する潜在的なリスク素因と関連している可能性が示唆された。今後、化学療法前の native T1 値上昇と関連する因子や遺伝子多型の検索など、更なる検討が求められる。

ゲノム・オミックス解析の進歩

近年、オミックス解析の進歩により、構造方程式モデリングを応用したネットワーク構造解析など新たな統計解析手法を用い多層オミックス解析を行うことが可能となりつつある。各階層の生体解析を統合することにより複雑系として動的恒常性を保っている代謝やシグナル伝達、遺伝子発現をふくめた包括的構造ネットワークの解明を行うことが理論的になった。



東北メディカル・メガバンク機構の解析基盤

上述のごとく、ゲノム情報に加えて各階層のオミックス解析を統合することにより複雑な病態形成ネットワークの解明が可能となりつつある。東北大学においては東北メディカル・メガバンク機構にオミックス解析基盤が配備され、既に今後の研究開発基盤のリファレンスとなるゲノムパネルとオミックスパネルが既に作成されており、利用が可能である。そのため同機構の解析基盤を活用することにより心不全に対するゲノム含めたトランスオミックス解析を円滑に遂行することが可能である(図3 図4)。すなわち心不全を多臓器連関に基づく疾患として正しく認識し、それに関わる心臓由来因子と非心臓由来因子を複合的・網羅的に評価する基盤が整っている。

以上より、乳がん患者における 詳細な画像情報とバイオバンクによる血液検体を有するデータベースを構築していること。 網羅的遺伝子変異解析をできる体制が整っていること。 ゲノム・オミックス解析をできる体制が整っていること。 心不全患者における 760 名のゲノム・オミックスコホートがすでに立ち上がっている

ことより乳がん患者におけるゲノム・オミックス解析による心毒性のメカニズム、そして新たなリスク因子探索が可能であると考える。

2. 研究の目的

目的

本研究開発では詳細な画像診断を有する化学療法を受けた乳がん患者のデータベースの枠組みと多層オミックス解析基盤を活用してゲノム・メタボローム複合解析を中心としたトランスオミックス解析により心毒性の発症機序解明と新たなリスク因子の探索を目指す。

学術的独創性と創造性

本研究開発では心毒性を新たに複雑系疾患と認識してゲノム・メタボロームを中心とし、エピゲノム・マイクロ RNA 情報を統合した多層オミックス解析手法を用いてその発症メカニズムを同定してリスク層別化指標を作成し、そして機序解明に迫る点が新しく、かつ独創的である(図4)。

3. 研究の方法

1) ゲノム・オミックスコホートの継続および新規症例の登録

これまで東北大学で行ってきた乳がん患者におけるアドリアマイシン及びトラスツズマブを含む化学療法による心毒性の評価を患者の基本情報や心エコー、心臓 MRI を含む詳細な画像診断とゲノム・オミックス解析データを含めたデータベース構築(ゲノムオミックスコホート)を継続して行っていくことに加え、現在の国際医療福祉大学成田病院での新規登録を行っていく

化学療法開始後1年および1年以上経過した乳癌患者において、心臓超音波検査や心臓 MRI による心機能評価にて長期心機能のフォローアップを行っていく。

化学療法前後・遠隔期の心臓 MRI による心筋傷害の評価(native T1 値)と心臓超音波検査、バイオマーカーによる長期評価との対比・検討を行う。

2) ゲノム・オミックス解析により心毒性のメカニズムを探索する

ジャポニカアレイを用いたゲノム情報取得を行い、全ゲノムにわたるさまざまなリスク因子を網羅的に取得して関連解析を行う。心毒性を発症した症例と、その症例に診療情報がマッチする非心毒性症例をコントロールとしてデータベースより抽出し観察情報を後向きに活用して症例対照解析を行い、心毒性発症のリスクマーカーの抽出を行い、前向き観察集団での検証を行う。

b. 化学療法により影響を受ける心毒性群とコントロール群におけるゲノム情報・メタボローム情報・エピゲノム情報・マイクロ RNA 情報の関連解析を通じて心毒性発症に有用なリスクマーカーを抽出し、心毒性発症のメカニズムに迫る。

3) 長期的心機能評価によるアドリアマイシン心筋症への発展メカニズムを探索する

a. フォローアップ症例の2年目以降の画像診断による経過のデータを加え、長期的な心機能評価とゲノム・オミックスデータからアドリアマイシン心筋症への発展メカニズムを探索する。

4. 研究成果

本研究開発では詳細な画像診断を有する化学療法を受けた乳がん患者のデータベースの枠組みと多層オミックス解析基盤を活用してゲノム・メタボローム複合解析を中心としたトランスオミックス解析により心毒性の発症機序解明と新

たなリスク因子の探索を目指す。東北大学と国際医療福祉大学で研究体制を維持・継続している。2020年2月1日より新規症例登録を開始し、すでに CHECK HEART-BC 試験（課題番号 19ek0210084h0003）で同意ももらっている患者には オプトアウトにて登録の同意を得た。現在 280 名の登録が終了し、オミックス解析可能な検体採取は 170 例で終了した。その中でゲノム解析は 96 症例、オミックス解析は 33 症例に行った。

(1) 研究開発項目：乳がん患者における化学療法による心毒性の評価を患者の基本情報や心エコー、心臓 MRI を含む詳細な画像診断を含めたデータベースの継続
現在 CHECKHEART-BC 試験の同様のプロトコルで、本研究へ登録・経過観察を行っている。最終では 280 名の患者登録へ至った。

(2) 研究開発項目：ゲノム解析に基づく心毒性発症のリスクマーカーの開発
CHECKHEART-BC 試験登録患者 100 例に新たな同意取得し、本研究へ登録した。バイオバンク検体を利用し心毒性群（6 例）非心毒性群にて、ジャボニカアレイを用いたゲノム情報取得を行い、最終は 96 症例のゲノム解析を行った。現在、解析結果を検討中である。

(3) 研究開発項目：ゲノム・オミックス解析による心毒性のメカニズム、新たな心毒性発症のリスク因子を探索

本研究開発では化学療法の前後 2 点においてメタボローム・エピゲノム・マイクロ RNA を含むオミックス解析を行う。上記(2)と同様に最終 96 症例のゲノム解析と 33 症例のオミックス解析の結果、bonferroni の補正（ $p\text{-value} < 0.05/631 = 7.924e-5$ $-\log_{10}(p\text{-value}) = 4.10$ ）を行っても有意差のあるメタボローム 19 種の同定を行うことができた（図1 図2）

図1 オミックス解析

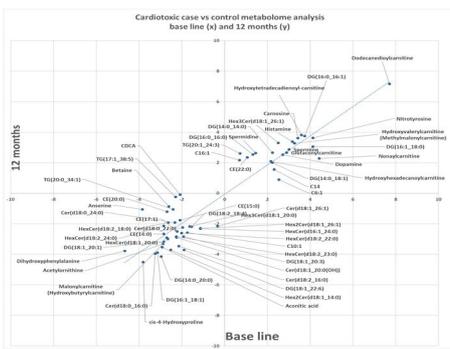


図2 オミックス解析の結果

Name	wilcox.test	log10.wilcox.test	mean.case	mean.ctrl	mean.case_control	
SM(C24:0)	1.67E-07	6.778	4.970	3.451	1.519	6.778
SM(OH)C24:1	3.17E-07	6.499	0.226	0.160	0.066	6.499
SM(C26:0)	2.15E-06	5.667	0.029	0.021	0.008	5.667
CE(18:3)	2.74E-06	5.563	6.806	4.339	2.467	5.563
PCaE(C38:1)	2.81E-06	5.551	0.198	0.150	0.048	5.551
SM(OH)C22:1	3.14E-06	5.503	2.673	1.920	0.753	5.503
PCaE(C32:2)	1.79E-05	4.746	0.529	0.386	0.143	4.746
CE(16:0)	1.84E-05	4.736	18.648	13.171	5.476	4.736
PCaE(C36:1)	2.09E-05	4.680	3.907	2.957	0.950	4.680
PCaE(C34:3)	2.37E-05	4.625	1.943	1.420	0.523	4.625
CE(18:1)	3.06E-05	4.515	6.246	3.907	2.339	4.515
CE(18:1)	3.38E-05	4.471	32.248	22.614	9.634	4.471
PCaE(C30:0)	5.13E-05	4.290	2.225	1.610	0.615	4.290
PCaE(C36:1)	5.14E-05	4.289	0.899	0.717	0.183	4.289
HexCer(d18:1_24:1)	5.14E-05	4.289	7.877	6.078	1.799	4.289
Cer(d16:1_24:0)	6.39E-05	4.194	0.172	0.116	0.056	4.194
lysoPCa(C14:0)	6.86E-05	4.164	1.653	1.229	0.423	4.164
CE(15:0)	7.04E-05	4.152	0.993	0.755	0.239	4.152
Cer(d18:1_24:0)	7.94E-05	4.100	2.594	1.928	0.666	4.100

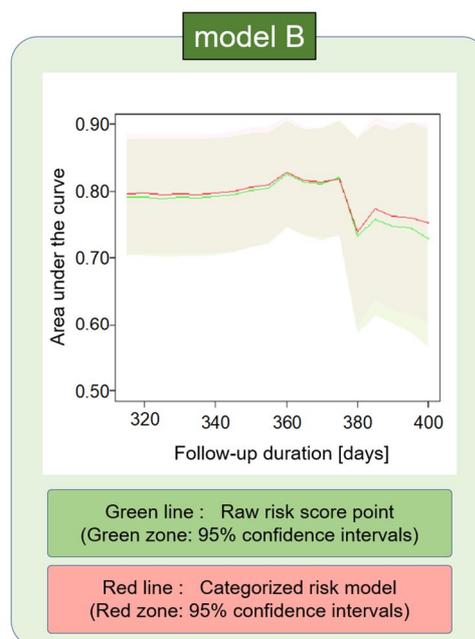
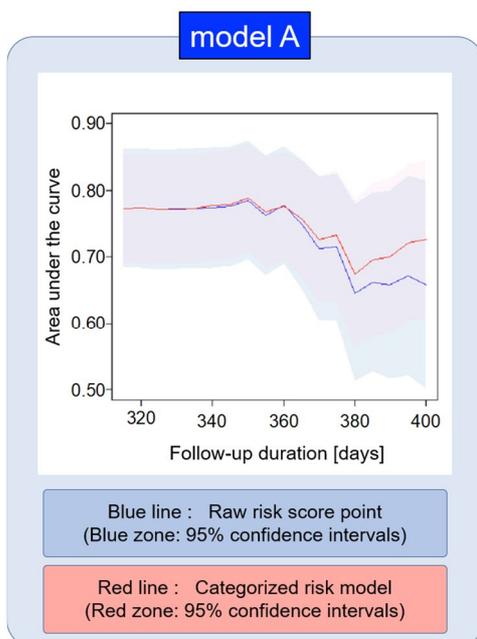
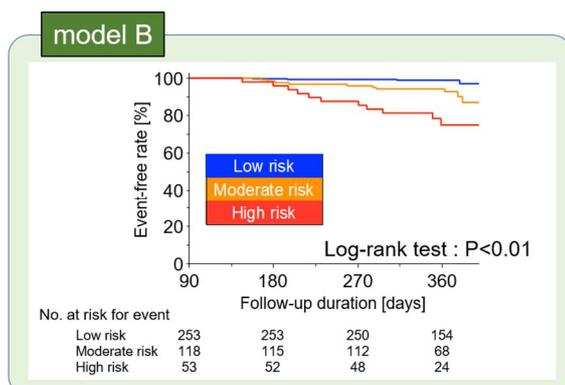
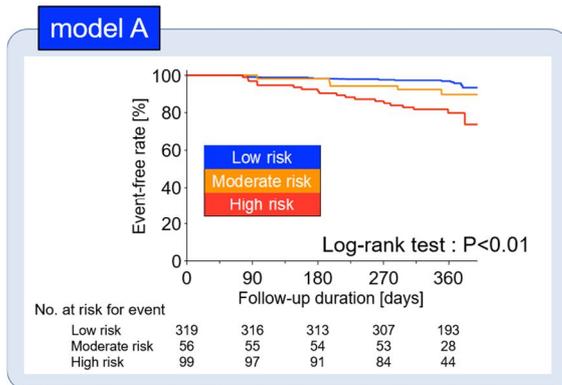
(4) 研究開発項目：CHART 研究のゲノム・オミックスデータとの比較による化学療法による心毒性のメカニズム、新たな心毒性発症リスク因子を探索

上記(2)(3)における解析結果を検討中である。そして心不全コホートである CHART-2 研究における 743 例のゲノム・オミックス関連データ合わせて関連解析を行い、化学療法による心毒性発症により関連するリスクマーカー候補探を行っている。

(5) CHECKHEART-BC 研究からの新たな治験

CHECKHEART-BC けんきゅうのデータベースから新たなリスクスコアモデルの構築を試みた。化学療法未治療の女性患者が 559 人登録され、心毒性は、46 人（8.2%）に認めら

た。リスクスコアは、心拍数、左室収縮期末容積指数、TAPSE、アントラサイクリンおよびトラスツマブによる治療、または放射線療法の変数で構成され、治療前データに基づく時間依存の受信者動作特性曲線下面積は許容できる精度を示し、さらに、治療前リスク因子に化学療法開始後3か月の心拍数を加えたモデルでは、治療前データのみに基づくモデルよりも制度が改善した。



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 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Terui Yosuke, Sugimura Koichiro, et al.	4. 巻 371
2. 論文標題 Usefulness of cardiac magnetic resonance for early detection of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in breast cancer patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 472 ~ 479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2022.09.025	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14件（うち招待講演 2件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 杉村宏一郎, 照井洋輔, 後岡広太郎, 豊田茂, 下島正也, 泉家康宏, 児玉雄介, 北井豪, 岩淵薫, 鈴木秀, 北野大輔, 木田圭亮, 多田寛, 大田英揮, 安田聡
2. 発表標題 乳がん治療による心臓合併症の疫学と発症リスク 前向き多施設共同研究
3. 学会等名 日本心臓病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉村宏一郎
2. 発表標題 乳がん治療による心毒性の画像評価
3. 学会等名 臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉村宏一郎
2. 発表標題 Plenary session Evaluation of Risk Prediction Models to Identify Chemotherapeutics-related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients from Prospective Multicenter Registry in Japan
3. 学会等名 日本循環器病学会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Yosuke Terui, Kotaro Nochioka, Shigeru Toyoda, Masaya Shimojima, Yasuhiro Izumiya, Yusuke Kodama, Takeshi Kitai, Kaoru Iwabuchi, Shu Suzuki, Daisuke Kitano, Keisuke Kida, Hiroshi Tada, Hideki Ota, Satoshi Yasuda, Koichiro Sugimura
2. 発表標題	Chemotherapeutics-related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients from the Prospective Multicenter Registry in Japan-CHECK HEART-BC Study
3. 学会等名	日本心不全学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	杉村宏一郎
2. 発表標題	乳がん治療による心臓合併症の疫学と発症リスクに関する前向き多施設共同研究の構築
3. 学会等名	日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	杉村宏一郎
2. 発表標題	乳がん患者における化学療法関連心機能障害評価の現状
3. 学会等名	日本医学放射線学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Yosuke Terui, Koichiro Sugimura
2. 発表標題	Chemotherapeutics related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients from the Prospective Multicenter Registry in Japan-CHECK HEART-BC Study
3. 学会等名	The 86nd Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 杉村宏一郎
2. 発表標題 乳癌患者における化学療法による心毒性の評価
3. 学会等名 第4回腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉村宏一郎
2. 発表標題 化学療法におけるリハビリテーションの重要性
3. 学会等名 第27回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 照井洋輔 杉村宏一郎
2. 発表標題 乳癌治療に関連した癌治療関連心機能障害に関する検討
3. 学会等名 第3回腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉村宏一郎
2. 発表標題 心毒性とバイオマーカー
3. 学会等名 第6回腫瘍循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koichiro Sugimura
2. 発表標題 Real world evidence of risk stratification for cardiotoxicity in breast cancer patients from the Prospective Multicenter Registry in Japan
3. 学会等名 第88回日本循環器学会（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 杉村宏一郎
2. 発表標題 乳がん治療における心毒性の画像診断を用いた新たなリスク因子探索に関する研究
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yosuke Terui, Koichiro Sugimura
2. 発表標題 Risk prediction model of cardiotoxicity in breast cancer patients; The multicenter prospective CHECK HEART-BC
3. 学会等名 European Society of Cardiology Cogress 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 杉村宏一郎	4. 発行年 2024年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 580
3. 書名 腫瘍循環器学	

〔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	後岡 広太郎 (Nochioka Kotaro) (20598411)	東北大学・大学病院・特任准教授 (11301)	
研究分担者	黒住 献 (Kurozumi Sasagu) (40768735)	国際医療福祉大学・医学部・准教授 (32206)	
研究分担者	堀口 淳 (Horiguchi Jun) (70272242)	国際医療福祉大学・医学部・主任教授 (32206)	

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