

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10404

研究課題名(和文) 唾液メタボローム解析を用いた放射線感受性予測法の確立

研究課題名(英文) Prediction of radiosensitivity with salivary metabolomes

研究代表者

徳植 公一 (Tokuuye, Koichi)

東京医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：00334061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：放射線肺臓炎は肺癌の放射線治療における生命を脅かす重大な合併症である。種々のリスク因子が知られているが、放射線治療前に患者ごとにその危険性を予測するのは依然として困難である。放射線肺臓炎の個別リスク因子を検出する目的で、肺癌に対して放射線治療を施行する症例に対して、治療経過に合わせて唾液を採取して、放射線肺臓炎を予測できる唾液メタボロームおよびその組み合わせを網羅的に解析した。結果は放射線治療前の約500種類の唾液メタボロームの中から3種類のメタボロームが放射線肺臓炎予測因子として同定された。非侵襲的な検査法である唾液メタボロームの解析が個別リスク因子の発見に貢献できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線肺臓炎は肺癌の放射線治療において致命的な副作用である。照射線量、照射体積に依存するほか種々の危険因子が知られているものの、個人差が大きいため、予め副作用を予測して治療を進めることは困難である。そこで、患者の負担をかけずに放射線肺臓炎の個別化予測因子を検索するために唾液メタボロームに注目して、その有効性を検討した。クラスター解析の結果、放射線治療前に放射線肺臓炎の発生に関連する3種類のメタボロームを検出することができた。この因子は個人差に起因するものであり、放射線治療の個別化に貢献するものである。個別化医療が叫ばれる中で意義深い結果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Radiation pneumonitis (RP) can be life-threatening and cause a limiting factor of radiotherapy. Several factors associated with RP have been found by many researchers, however, RP prediction before radiotherapy is still difficult because patient-related factors are not fully understood. To investigate personalized risk factor, saliva samples were collected for patients with lung cancer who received radiotherapy, and metabolome analysis was performed. As a result, three metabolites were detected as an independent prognostic factors among about 500 metabolomes before radiotherapy. This study showed that these procedures can contribute to personalized radiation therapy.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：メタボローム 唾液 肺癌 放射線肺臓炎

1. 研究開始当初の背景

がん患者における放射線治療において、標準化による治療方針から個人ごとに適切な治療を最適化する個人化医療を目指す研究の必要性が高くなっている。そこで、本研究では治療の感受性を予測と、治療効果をモニタリングする生化学マーカーの探索を、非侵襲的に採取可能な唾液を対象として、代謝物網羅的に測定するオミックス解析技術の一つであるメタボローム解析を用いて行う。更にマーカーの候補となる物質群と、画像情報、臨床情報の組み合わせによる指標を開発し、予測する治療効果等を定量的に示し、治療方針の意思決定や患者への説明に利用可能なシステムの開発を行う。高精度なオミックス分子解析技術と、ビッグデータ解析(機械学習を含む人工知能を活用した情報工学的手法)を用いて、臨床応用可能なシステム開発を目指す。

2. 研究の目的

放射線肺臓炎は致死的な合併症に発展しうる病態である。従って、放射線治療前に発症の危険性を予測することは臨床上有用である。放射線肺臓炎の予測因子として治療側の因子のほか喫煙歴、間質性肺炎の存在が知られているが、個別化因子についてはあまり知られていない(1-4)。

放射線治療において、従来の標準化による治療方針から、患者ごとに治療を最適化する個別化医療を目指す研究の必要性が高まっている。そこで、本研究では非侵襲的に繰り返し採取可能な唾液を用いて、メタボローム解析を行い、放射線肺臓炎発生の予測につながる生化学マーカーを探索し、今後の治療方針決定に有用な情報を提供する。

非侵襲的に採取可能な唾液を使用し、メタボローム解析を行い、非小細胞肺癌に対する放射線治療における個人差に基づく放射線肺臓炎の発生を予測することが可能な因子について検討した。

3. 研究の方法

<対象>

2016年9月より2018年12月に東京医科大学病院にて、非小細胞肺癌の根治的放射線治療の適応と診断され、当研究に同意が得られた62症例を対象とした(図1)。

【臨床病期Ⅰ期】

非共通面強度変調放射線治療(IMRT)

15症例

【臨床病期Ⅱ-Ⅲ期】

3次元原体照射(3D-CRT)

47症例

<治療方法：放射線治療>

臨床病期Ⅰ期の非小細胞肺癌に対して補償フィルターを用いた非共通面強度変調放射線治療を施行した。原発巣に予め設定したマージンをつけた体積を計画標的体積として、95% PTVに対して75Gyを30分割で照射した。

臨床病期Ⅱ-Ⅲ期の非小細胞肺癌に対しては、3次元原体照射にて総線量66Gyを33分割で照射した。

<放射線肺臓炎の定義>

放射線肺臓炎は経過観察CTで線維化が認められ、呼吸器症状が出現し、酸素、ステロイド加療がなされた症例と定義した。

<唾液採取>

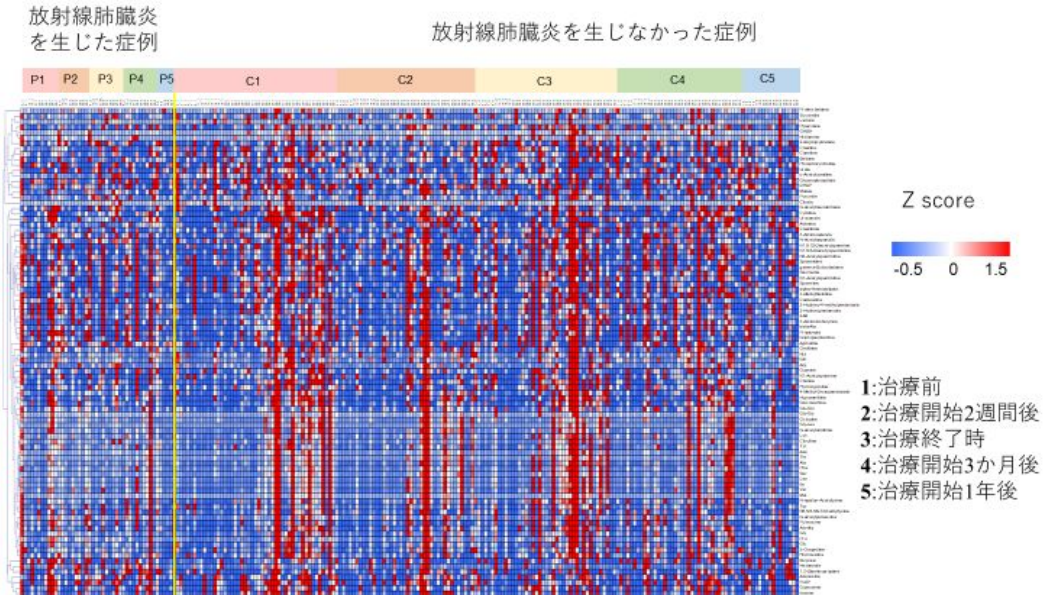
放射線治療前、治療開始後2週間、治療終了時、治療開始後3ヶ月、治療開始後1年時点で唾液5mLの採取を行い、メタボローム解析を行った。代謝産物の測定には液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC-MS)を使用し測定した。解析は、代謝物データの変化の類似性から、各患者の反応性のパターンを抽出(クラスター解析)し、それぞれのクラスター間(放射線肺臓炎の発生有無)で有意差を示す代謝産物を検索した。

4. 研究成果

図1. 対象患者 (62例)

年齢(中央値, 範囲)	75, 41 - 89
総線量(Gy)(中央値, 範囲)	66, (50 - 75)
男性: 女性	47: 15
喫煙(+ : -)	54: 8
放射線治療(IMRT: 3DCRT)	15: 47
V20(≥30% : <30%)	6: 56
化学療法(+ : -)	27: 35

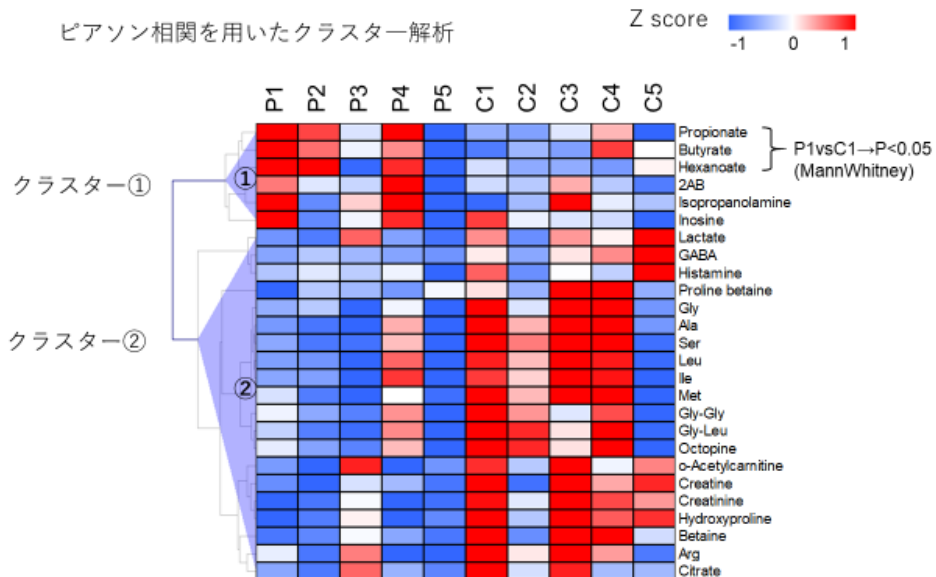
図2 放射線肺臓炎を生じた症例



放射線肺臓炎は7例（20.6％）に発症し、発生時期は中央値で3カ月（2-6カ月）であった。2019年5月時点で6例の死亡が認められ、原病死が5例、敗血症死が1例で放射線肺臓炎死は認めなかった。図2は50％以上の検体で検出できた代謝物のサンプルごとのZ値をヒ-

図3

ピアソン相関を用いたクラスター解析



トマップとして表したものである。これを放射線肺臓炎の有無でクラスタリングしたものが図3となる。

図4

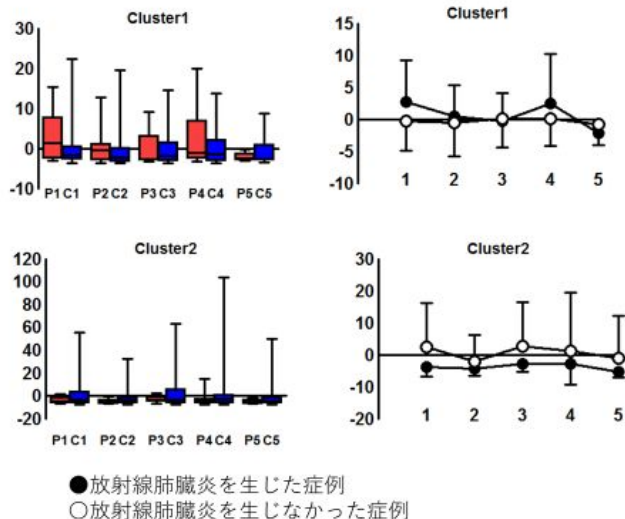


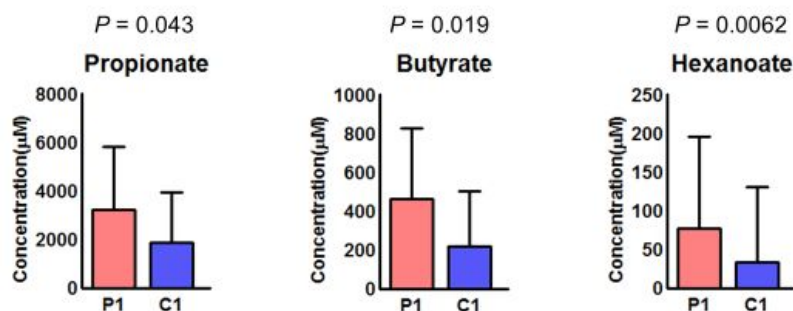
図4は、図3のヒートマップのクラスタリングの上部にあるクラスターの6物質と下部にあるクラスターの20物質に分けてそれぞれのZ scoreの値の総和をグラフ化したものである。

Mann-Whitney検定で、放射線肺臓炎の発生において有意となる3種類の代謝産物が同定された（図5）。

放射線治療前に唾液採取を行い、代謝産物を測定することにより、放射線肺臓炎発生の危険性の有無を予測する可能性が示され、有意となる3つの代謝産物が同定された。

この予測因子は従来知られている因子とは異なり、患者個人差に根ざした予測因子であることに特徴がある。

図 5. Mann-Whitney U testで有意となった代謝産物



本研究においては症例数が少なく、現在明らかになっている予測因子との関連などを含めての統計学的有意差を示す事ができなかった。今後は、さらなる症例数の追加、検討する代謝物を増加することにより、より正確な放射線肺臓炎予測因子の確立を目指す予定である。

<References>

1. Luna JM, Chao HH, Diffenderfer ES, Valdes G, Chinniah C, Ma G, et al. Predicting radiation pneumonitis in locally advanced stage II-III non-small cell lung cancer using machine learning. *Radiother Oncol.* 2019;133:106–12.
2. Wen J, Liu H, Wang L, Wang X, Gu N, Liu Z, et al. Potentially functional variants of ATG16L2 predict radiation pneumonitis and outcomes in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2018;13:660–75.
3. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:444–50.
4. Madani I, De Ruyck K, Goeminne H, De Neve W, Thierens H, Van Meerbeeck J. Predicting risk of radiation-induced lung injury. *J Thorac Oncol.* 2007;2:864–74.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Okubo M, Itonaga T, Saito T, Shiraiishi S, Mikami R, Nakayama H, Sakurada A, Sugahara S, Koizumi K, Tokuyue K.	4. 巻 「 - 」
2. 論文標題 Predicting risk factors for radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for primary or metastatic lung tumors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Radiol.	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） 10.1259/bjr.20160508	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	杉本 昌弘 (Sugimoto Masahiro) (30458963)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	