

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2021
課題番号：18K07706
研究課題名(和文) 遺伝子ビッグデータのマシーンラーニングによる放射線感受性予測プログラムの開発

研究課題名(英文) Machine learning-assisted literature mining for radiosensitivity data

研究代表者
齋藤 淳一 (Saitoh, Jun-ichi)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：70572816
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)：がん細胞株データベースから1039種のがん細胞株の網羅的遺伝子変異・発現情報を取得し整理した。これらのがん細胞株を用いた放射線実験に関連する9690論文を査読し、コロニー形成法で放射線感受性が評価された論文数が多い上位8細胞株566論文において、SF2(2Gy照射時の生存分画)の変動係数が全細胞株で30%を下回ることを見出した。がん細胞株の放射線感受性データ取得のためにディープラーニングアルゴリズムを開発して網羅的文献解析を行い放射線感受性データベースを作成した。放射線感受性データベースの情報をマシーンラーニングで解析する際に必要な統計学的情報である実験パラメータを原著論文から取得し整理した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
がんの放射線感受性と遺伝子変異との関連については不明な点が多く、遺伝子変異情報の放射線治療個別化への応用は進んでいない。本研究に使用されるX線感受性評価指標は高い試験間正確性をもつ必要があるため放射線感受性評価のひとつであるコロニー形成法について検討し、コロニー形成法のSF2は本研究目的に合致する試験間正確性を有することがわかった。放射線抵抗性寄与プロファイル候補として同定されたKRAS/SMAD4同時変異が高いSF2値に有意に関係することを培養細胞実験系および既報の解析により見出した。結果、英文査読あり学術誌へ論文3報、学術集会へ20演題を発表し、専門家と知見を共有・討議することができた。

研究成果の概要(英文)：To examine inter-assay precision of clonogenic assay outcomes in terms of photon sensitivities reported by different studies, we performed a comprehensive literature search of cancer cell line encyclopedia registered cell lines derived from common human cancers. We identified the eight cell lines most-frequently examined for photon sensitivity using clonogenic assays, and survival endpoints and experimental parameters from all 620 relevant experiments were compiled and analyzed. We found that the coefficients of variation for SF2 (surviving fraction after 2 Gy irradiation) was below 30% for all cell lines, indicating that SF2 have acceptable inter-assay precision. Using deep convolutional neural networks and other computer technologies, we developed an analysis pipeline that extracts radiosensitivity data derived from clonogenic assays from the literature.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：オミクス 遺伝子変異 放射線感受性 コロニー形成法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は、十分な高線量の投与により悪性腫瘍をほぼ完全に根絶することができる。しかし現在普及している3次元原体照射法を用いたX線治療では正常組織の耐容線量により十分な線量を投与できず腫瘍を制御し得ない症例も多い。強度変調放射線治療や粒子線治療などの先端的放射線治療は3次元原体照射より線量集中性が高くより高線量を投与することが可能だが、これらは限られた医療資源である。このため、放射線治療分野全体の診療効率を最適化するためには、X線感受性が低い症例を抽出し、高線量投与が可能な先端的放射線治療を適応することが肝要である。しかし、現在臨床で使用されているX線感受性予測マーカーは、ほぼない。近年、次世代高速シーケンサを用いた網羅的ゲノム解析手法の急速な発展と普及に伴い、がんにおける新規の遺伝子変異の発見が相次いでいる。化学療法に関しては、がんの遺伝子変異に基づいた治療の個別化が進み、例えばEGFR変異やALK遺伝子融合などチロシンキナーゼ遺伝子群の活性化変異陽性のがんはそれぞれの変異遺伝子産物を標的とした gefitinib、crizotinib による分子標的治療に高い治療効果を示す。しかし、がんの放射線感受性と遺伝子変異との関連については不明な点が多く、遺伝子変異情報の放射線治療個別化への応用は進んでいない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、機械学習を用いて約1000種のがん細胞株における網羅的遺伝子変異ならびに発現情報とX線感受性情報を解析することで、特定の遺伝子群の変異・発現ステータスからX線感受性を予測するアルゴリズムを開発することである。

3. 研究の方法

がん細胞株データベース Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE)登録がん細胞株における1651遺伝子の変異・発現情報とX線感受性(コロニー形成法のSF2値)をマシンラーニング(主成分分析、直交部分最小二乗法判別分析、ランダム森分析など)で解析し、数個~数十個の遺伝子の変異・発現ステータスからSF2値を予測する式を開発する。培養細胞実験をもちいた照射実験により同予測式の蓋然性を検証する。

4. 研究成果

CCLEから1039種のがん細胞株のtarget capture sequencingおよびmRNA expressionデータを取得し、マシンラーニング解析に供するためのデータベースとして整理した。本研究に使用されるX線感受性評価指標は高い試験間正確性および臨床・前臨床間での相互翻訳可能性をもつ必要があるため放射線感受性評価のひとつであるコロニー形成法について同二要素を検討した。前者に関してはCCLE登録1039細胞株の網羅的文献解析をおこないコロニー形成法で放射線感受性が評価された論文数が最も多い上位8細胞株566論文についてSF2の変動係数が全ての細胞株において米国FDAの推奨する生物学的解析手法の試験間正確性の上限である30%を下回ることを見出した。このことからコロニー形成法のSF2は本研究目的に合致する試験間正確性を有することがわかった。後者に関しては放射線治療抵抗性腫瘍の遺伝子変異解析により放射線抵抗性寄与プロファイル候補として同定されたKRAS/SMAD4同時変異が高いSF2値に有意に関係することを培養細胞実験系および既報メタ解析により見出した。このことからコロニー形成法のSF2は本研究目的に合致する臨床から前臨床への翻訳可能性をもつことがわかった。CCLE多層オミクスデータについて2019年に新たにCell誌へproteomeデータが発表されたため、これを取得しマシンラーニング解析に供するためのデータベースとして整理した。CCLE登録株におけるコロニー形成法による放射線感受性データの網羅的取得作業を効率的におこなうためにdeep learningアルゴリズムを開発し同deep learningアルゴリズムを使用して網羅的文献解析を行いCCLE登録株の放射線感受性データ

データベースを作製した。同放射線感受性データベースの情報をマシンラーニングで解析する際に必要な統計学的情報である実験パラメータ（放射線種、線量率、biological-、technical-replicates）を原著論文から取得し整理した。2020年度より COVID-19 感染拡大に伴い診療負担が劇的に増加し研究遂行に支障をきたしたため新たな実験データの取得は徐々に困難となっていたため、それまでに取得した知見を发表することによる社会への還元に注力する方針へ変換した。結果として全研究期間に英文査読あり学術誌へ論文3報、学術集会へ20演題を发表し、専門家と知見を共有・討議することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Matsui T, Nuryadi E, Komatsu S, Hirota Y, Shibata A, Oike T, Nakano T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Robustness of clonogenic assays as a biomarker for cancer cell radiosensitivity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20174148	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 Komatsu S, Oike T, Komatsu Y, Kubota Y, Sakai M, Matsui T, Nuryadi E, Permata TBM, Sato H, Kawamura H, Okamoto M, Kaminuma T, Murata K, Okano N, Hirota Y, Ohno T, Saitoh JI, Shibata A, Nakano T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Deep learning-assisted literature mining for in vitro radiosensitivity data.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radonc.2019.07.003	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 Nuryadi N, Sasaki Y, Hagiwara Y, Permata TBM, Sato H, Komatsu S, Yoshimoto Y, Murata K, Ando K, Kubo K, Okonogi N, Takakusagi T, Adachi A, Iwanaga M, Tsuchida K, Tamaki T, Noda SE, Hirota Y, Shibata A, Ohno T, Tokino T, Oike T, Nakano T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mutational analysis of uterine cervical cancer that survived multiple rounds of radiotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 32642-32652
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25982	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 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 2件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Takahiro Oike
2. 発表標題 Precision Radiotherapy
3. 学会等名 International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Oike
2. 発表標題 What Is Mutation, Precision Medicine, and Their Impact on Radiotherapy?
3. 学会等名 Indonesian Radiation Oncology Society Webinar
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾池貴洋
2. 発表標題 放射線生物学 最近のトピックス
3. 学会等名 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松秀一郎, 尾池貴洋, 小松有香, 松井利晃, Darwis NDM, Nachankar A, 中野隆史, 大野達也.
2. 発表標題 ヒトがん細胞株の放射線感受性に関する大規模公共データベースの樹立と公開
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾池貴洋, 小松秀一郎, 久保田佳樹, 酒井真理, 齋藤淳一, 中野隆史, 大野達也
2. 発表標題 Machine learning-aided pipeline for data mining of cancer cell radiosensitivity
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oike T.
2. 発表標題 Preclinical Research to Promote Precision Radiotherapy.
3. 学会等名 ESTRO meets ASIA 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oike T.
2. 発表標題 Research Perspectives in Carbon Radiotherapy in the Precision Medicine Era.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾池貴洋, 村田和俊, 中野隆史.
2. 発表標題 Pre-clinical Validation of Clinical Sequencing Data of Radioresistant Tumors Using Clonogenic Assays.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松秀一郎, 尾池貴洋, 中野隆史.
2. 発表標題 Deep Learning-Assisted Literature Mining to Establish Cancer Cell Radiosensitivity Database.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井利晃, 尾池貴洋, 中野隆史.
2. 発表標題 Inter-Study Precision of Clonogenic Assays as Biomarker for Tumor Radiosensitivity.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穴倉麻衣, 尾池貴洋, 中野隆史.
2. 発表標題 Predictive Ability of Clonogenic Assay for Radiotherapy Outcome-Associated Genetic Profiles.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsui T, Oike T, Nuryadi E, Permata TBM, Nakano T.
2. 発表標題 Analysis of inter-study precision of in vitro radiosensitivity data.
3. 学会等名 FARO Meeting 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oike T.
2. 発表標題 Precision Radiotherapy.
3. 学会等名 International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2019
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Oike T.
2 . 発表標題 Precision medicine challenge.
3 . 学会等名 IROS 2019 Annual Scientific Meeting (招待講演)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Oike T, Nuryadi E, Murata K, Nakano T.
2 . 発表標題 Clinical sequencing analysis of the mutation profiles associated with extreme radioresistance.
3 . 学会等名 2019 ASTRO Annual Meeting
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Matsui T, Oike T, Nuryadi E, Nakano T.
2 . 発表標題 Inter-study precision of cancer cell radiosensitivity as assessed by colony formation assay.
3 . 学会等名 2019 ASTRO Annual Meeting
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Oike T, Nuryadi E, Permata TBM, Nakano T.
2 . 発表標題 Radiogenomics analysis reveals KRAS/SMAD4 mutations as indicator for tumor radioresistance.
3 . 学会等名 第9回国際放射線神経生物学会 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Matsui T, Oike T, Komatsu S, Nuryadi E, Nakano T.
2 . 発表標題 Inter-assay precision of clonogenic assay for radiosensitivity in human cancer cell lines.
3 . 学会等名 第9回国際放射線神経生物学会 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nuryadi E, Oike T, Sasaki Y, Permata TBM, Hagiwara Y, Sato H, Shibata A, Gondhowiardjo S, Nakano T.
2 . 発表標題 Mutational analysis of radiotherapy-naive versus -recurrent tumors in uterine cervical cancer.
3 . 学会等名 AACR-KCA Joint Conference on Precision Medicine in Solid Tumors (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nuryadi E, Permata TBM, Oike T, Sasaki Y, Hagiwara Y, Sato H, Komatsu S, Yoshimoto Y, Murata K, Ando K, Kubo N, Okonogi N, Takakusagi Y, Adachi A, Iwanaga M, Tsuchida K, Tamaki T, Noda SE, Shibata A, Ohno T, Tokino T, Gondhowiardjo S, Nakano T.
2 . 発表標題 Next-generation sequencing analysis of radiotherapy-naive versus -recurrent tumors.
3 . 学会等名 3rd FARO Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Permata TBM, Nuryadi E, Oike T, Komatsu S, Sato H, Shibata A, Gondhowiardjo S, Nakano T.
2 . 発表標題 Meta-analysis of the robustness of clonogenic assays for cancer cell radiosensitivity.
3 . 学会等名 3rd FARO Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 尾池貴洋
2. 発表標題 炭素イオン線の殺細胞効果の体系的理解を目指して
3. 学会等名 日本量子医科学会第1回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾池貴洋
2. 発表標題 放射線治療におけるプレジジョンメディシンの推進を目指したトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今村文香, 吉本由哉, 尾池貴洋, 佐藤浩央, 安藤謙, 大野達也.
2. 発表標題 宮頸癌における放射線治療による免疫応答関連遺伝子mRNA発現変化の網羅的解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大須直人, 小林大二郎, 武者篤, 佐藤浩央, 尾池貴洋, 大野達也.
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌におけるHPV感染ステータスと炭素イオン線RBEの関連解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾池貴洋, 吉本由哉, 佐々木泰史, 村田和俊, 大野達也.
2. 発表標題 子宮頸癌の放射線治療成績を予測する遺伝子変異の探索
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 6.Ankita Nachankar, Takahiro Oike, Hiroshi Hanaoka, Hiro Sato, Yukari Yoshida, Akihisa Takahashi, Tatsuya Ohno.
2. 発表標題 Cellular redox capacity as potential predictor for effectiveness of carbon ion radiotherapy
3. 学会等名 PTC0659
4. 発表年 2021年

〔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	佐藤 浩央 (Hiro Sato) (90750571)	群馬大学・重粒子線医学推進機構・助教 (12301)	
研究分担者	尾池 貴洋 (Oike Takahiro) (10643471)	群馬大学・医学部附属病院・講師 (12301)	

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