

令和元年6月19日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11027

研究課題名(和文) GC療法による術前化学療法の薬学的バイオマーカーを用いた個別化療法の確立

研究課題名(英文) The establishment of individualized medicine based on the pharmacological biomarkers in bladder cancer patients treated with gemcitabine-containing combination chemotherapy.

研究代表者

松村 永秀 (Matsumura, Nagahide)

和歌山県立医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30316103

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)：今回の我々の研究では、リボヌクレオチド還元酵素1(RRM1)が、ゲムシタピンの耐性獲得に関与するnegative regulatorである可能性が示唆する研究結果が得られた。我々の研究結果では、尿路上皮腫瘍細胞におけるRRM1の高発現およびhENT1の低発現がゲムシタピンを含んだ多剤併用化学療法を使って治療された転移の膀胱癌の患者の予後不良と関連するのを証明した。本研究成果は、化学療法を施行する尿路上皮癌患者における個別医療導入への礎となる研究成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性尿路上皮癌患者に対する標準療法は全身化学療法であり、その中心的役割を果たしているレジメンはGC療法である。近年は、免疫チェックポイント阻害剤を用いた新規治療戦略も注目されてきている。しかし、これら新規薬剤の臨床効果は不明な点も多く、薬価が非常に高いため、費用対効果の観点からも社会的に論争されている。腫瘍細胞に発現している薬学的バイオマーカーを測定して抗腫瘍効果を予測するという今回の我々の研究は、進行性尿路上皮癌を患っている個々の患者さんに対して、効果が期待できる薬剤を効率的に投与可能とするオーダーメイド医療の確立に寄与する研究成果であったと考える。

研究成果の概要(英文)：We recently demonstrated that high expression levels of human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1), the major nucleoside transporter protein required for efficient uptake of gemcitabine into cytoplasm, was an independent prognostic marker as a positive regulator in patients with metastatic bladder cancer treated using gemcitabine-containing systemic chemotherapy. Ribonucleotide reductase 1 (RRM1) represents a mechanism of resistance to gemcitabine, and was shown in this study as a negative regulator response to gemcitabine-platinum chemotherapy. Our data demonstrated that high expression of RRM1 and low expression of hENT1 in tumor cells is associated with shorter survival in patients with metastatic bladder cancer treated using gemcitabine-containing chemotherapy. This outcome will lead to personalized medicine in urothelial cancer patients treated with systemic chemotherapy.

研究分野：尿路上皮癌

キーワード：尿路上皮癌 バイオマーカー ゲムシタピン

1. 研究開始当初の背景

進行性尿路上皮癌症例は診断時にすでに微小転移を有することが多いとされ(pT3 症例など)、無再発生存期間の延長には周術期化学療法を施行することが考慮される。MVAC 療法などの従来レジメンを用いた周術期化学療法は、重篤な骨髄抑制や消化器症状を伴い、膀胱全摘における周術期化学療法は敬遠される傾向にあった。近年 GC 療法が進行性膀胱癌患者において MVAC 療法と効果は同等で副作用に関しては軽減された標準化学療法であることが示され、GC 療法を用いた周術期化学療法が広く普及しつつある。特に、術後化学療法周術期化学療法の中でも、術前化学療法(Neo-adjuvant chemotherapy 以下 NAC)施行時に問題となるのは化学療法の有効性が

当教室では、これまでゲムシタピン(GEM)とシスプラチン(CDDP)に対する薬学的バイオマーカーを用いて転移性膀胱癌患者に対する GC 療法に対する効果予測因子に関する研究を行ってきた。すなわち GEM を腫瘍細胞内に取こむ際に最も重要な物質である Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1(以下 hENT1)や GEM に対する耐性獲得に関与している Ribonucleotide reductase regulatory subunit 1(以下 RRM1)及び、CDDP の耐性獲得に関与する excision repair cross complementing1(ERCC1)などのバイオマーカー候補物質発現の多寡が、GC 療法を施行した膀胱癌患者における近接効果や生命予後との間に統計学的に有意な関連性を示す結果を BJU Int などに報告してきた¹⁾(参考資料)。これまでの我々の研究成果は、進行性尿路上皮癌患者に対する全身化学療法の効果予測に関して GEM の感受性規定因子を考慮した世界初の臨床研究として高い評価を頂き、国内外の学術集会で多くの発表の機会を得てきた。国内外において進行性尿路上皮癌患者に対する化学療法の成績向上を目指して GC 療法/M-VAC 療法の個別化医療の確立が喫緊の重要課題として注目されている。個別化治療を導入することは、対象患者の治療成績全体の向上に寄与し、医療経済学的にも有益であると考えられる。

2. 研究の目的

これまで、我々は、ゲムシタピンに対する有力なバイオマーカーの候補物質として hENT1 がゲムシタピンに対する強力な positive regulatory protein である可能性を報告してきた。これらの知見をさらに発展させるためには、複数のバイオマーカーの発現を組み合わせる解析が必要である。本研究の目的は、CDDP および GEM それぞれの薬剤の効果予測因子について、複数の薬学的バイオマーカー候補物質の発現と抗腫瘍効果の関係を解析し、尿路上皮癌症例における全身化学療法の個別化治療を導入するための基盤となる研究結果を得ることを目的としている。化学療法前後の腫瘍に発現している薬学的バイオマーカーの動態を解析し、筋層浸潤性膀胱癌患者における GC 療法を用いた術前化学療法における薬学的バイオマーカー候補物質の有用性を検証することである。

3. 研究の方法

我々が着目したバイオマーカーは、ゲムシタピンのバイオマーカーとして RRM1 およびシスプラチンのバイオマーカーとして ERCC 1 である。当院において GC 療法を施行した進行性膀胱癌患者の化学療法前の膀胱癌組織に発現している RRM1 と ERCC1 について免疫組織染色法を用いて評価し各種臨床病理学的因子との関連を解析した。さらには、和歌山県立医大泌尿器科教室が研究実施機関および事務局となった上で、多施設共同前向き研究のプロトコルを作成し、多施設共同研究を立ち上げて前向き研究を開始している。本研究は、当院および関連病院での倫理委員会で承認された後に開始する研究である。【研究方法の概要】筋層浸潤性膀胱癌患者から同意を得たのちに、手術材料を用いバイオマーカー候補物質の発現を調べ抗 癌剤感受性の

予測を行う。術前化学療法として GC 療法を施行する。フォローアップを行い、近接効果、非進展生存率、疾患特異的生存率、全生存率に関する情報を収集し、バイオマーカーの発現が予後予測因子となり得るか否かにつき統計学的に多変量解析を行う方針である。

4．研究成果

私達は、ゲムシタピンの腫瘍細胞内への効率的な取り込みの為に中心的な役割を果たしている蛋白である hENT1 の高い発現レベルが転移病変を有する膀胱癌の患者において positive regulator として独立した効果予測因子であることを証明してきた。今回の研究でリボヌクレオチド還元酵素 1 (RRM1) が、ゲムシタピンの耐性獲得に関与する negative regulator である可能性が示唆された。我々の研究結果では、尿路上皮腫瘍細胞における RRM1 の高発現および hENT1 の低表現がゲムシタピンを含んだ多剤併用化学療法を使って治療された転移の膀胱癌の患者の予後不良と関連するのを証明した。本研究結果は、化学療法を施行する尿路上皮癌患者における個別医療導入への礎となる成果である。一方で、今回一連の研究として当教室で立ち上げた多施設共同前向き研究に関しては、登録症例数が目標症例に到達しておらず最終的な結果報告に至っていない。今後、さらなる症例リクルートを推進する所存である。

5．主な発表論文等

Overexpression of ribonucleotide reductase subunit M1 protein predicts shorter survival in metastatic bladder cancer patients treated with gemcitabine-containing combination chemotherapy. Matsumura N, Nakamura Y, Kohjimoto Y, Nishizawa S, Kikkawa K, Iba A, Kodama Y, Hara I. Int J Urol. 2017 Mar; 24(3):230-235.

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。