

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790482
 研究課題名 (和文) 大腸癌化学療法感受性予測を目指した網羅的な DNA 修復酵素の遺伝子多型解析
 研究課題名 (英文) Pharmacogenetic analysis of clinical response to oxaliplatin-based Chemotherapy in colorectal cancer patients
 研究代表者
 金井 雅史 (KANAI MASASHI)
 京都大学・大学院医学研究科・助教
 研究者番号：70432416

研究成果の概要：

大腸癌治療に用いられる抗がん剤のオキサリプラチンによる神経障害（しびれ）は個人差が大きい。しびれがきつくなる患者さんの場合日常生活にも支障をきたすことがあるため、あらかじめしびれが出やすいか出にくいかわかることができれば治療計画を立てるときに大きな情報となる。本研究ではオキサリプラチンの解毒作用やしびれに関与していると考えられている遺伝子の個体差の違い（遺伝子多型）を調べて、しびれの出やすさと関係しているかどうかを調べた。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,700,000 | 0 | 1,700,000 |
| 2008年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 480,000 | 3,780,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、消化器内科学

キーワード：大腸癌、オキサリプラチン、神経障害、個別化治療、pharmacogenetics

1. 研究開始当初の背景

近年消化器癌、とりわけ大腸癌の化学療法の進歩は目覚しく、イリノテカン(CPT-11)、オキサリプラチン(L-OHP)などの新薬の登場により治療の選択肢も増え、治療成績も飛躍的に向上している。これらの殺細胞性薬剤に加えて血管新生阻害剤であるベバシズマブや EGF 受容体阻害剤であるセツキシマブなど

の分子標的薬剤も臨床の場で使用可能となり、大腸癌の化学療法に関してはより専門的な知識が必要とされるようになってきている。このように治療の選択肢が増えた一方で、これらの薬剤をどのように組み合わせればより効果的か、どの順番で投与すべきかという疑問が新たに生じ、多くの臨床試験が現在

進行中である。さらに抗癌剤の効果や副作用は個人差が大きいいため、化学療法の適格患者の選択、治療の個別化が今後の化学療法の進歩に不可欠と考えられている。

大腸癌化学療法の **key drug** の一つであるオキサリプラチンは切除不能な大腸癌症例に対する緩和治療目的としてだけでなく、術前、術後補助化学療法としても有望な結果が海外では報告されている (Lancet. 2008 372(9634):202-3, N Engl J Med. 2004 350(23):2343-51)。これらの海外の結果を踏まえて今後日本でもオキサリプラチンを用いた術前、術後補助化学療法が導入される可能性が高く、オキサリプラチンの使用頻度はますますの増加が予想される。一方オキサリプラチンによる用量規制因子の一つとして感覚性神経障害が知られている。これまでオキサリプラチンによる感覚性神経障害は可逆性と考えられていたが、オキサリプラチン中止後1年経過しても3割近くの患者で神経障害が遷延していたとの報告もある (J Clin Oncol. 2007 25(16):2205-11)。当院において過去2年間にオキサリプラチンを用いて治療した112症例の解析においても約20%近くの患者でグレード2 (機能障害を伴う) の感覚性神経障害を認めている (Chemotherapy. 2008;54:395-403)。先にも述べたように今後もオキサリプラチンの使用頻度は増加が予想され、特に術前・術後補助療法としてオキサリプラチン治療を受けた患者は長期生存が見込まれることから、神経障害が遷延すると患者のQOLを著しく損ねる事になる。よって神経障害の発症のリスクを治療前に予測する事は今後の重要な課題の一つであると考えられる。

2. 研究の目的

オキサリプラチンによる用量規制因子の一つとして感覚性神経障害が知られている。感

覚性神経障害はオキサリプラチンに特徴的な有害事象であり、併用薬剤、レジメン数、腫瘍のゲノム異常などの影響が少ないため、より遺伝子多型解析に適した評価対象と考えられる。このオキサリプラチンによる感覚性神経障害と **SNP**¹ の相関を今回の研究の主要評価項目とし、腫瘍縮小効果と **SNP** の相関を副次的評価項目とした。

3. 研究の方法

プロトコルは2008年4月に京都大学医学部医の倫理委員会にて承認を得た (承認番号 **G 258**)。当院にて **m-FOLFOX6** 療法6コース以上受け、同意を得られた大腸癌患者より血液から **DNA** を抽出しオキサリプラチンの代謝や神経障害、治療効果に関係すると考えられている以下の4つの **SNP** を測定した (**AGXT**² **C154T**, **AGXT A1142G**、**GSTP1**³ **A105G**, **ERCC1**⁴ **C118T**)。また **clinical parameter** として **m-FOLFOX6** 療法6コース終了後2週間における神経障害の程度を **neurotoxicity criteria of debiopharm (grade1; 短期間の神経症状、grade2; 持続する神経症状、ただし機能障害は認めず、grade3; 機能障害の出現)** で評価した。また測定可能病変を有する症例に関しては **m-FOLFOX6** による腫瘍縮小効果を **RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)**にて行い、上記の **SNP** との相関を χ^2 検定で解析した。

¹SNP; single nucleotide polymorphism

²AGXT; glyoxylate aminotransferase

³GSTP1; glutathione S-transferase □

⁴ERCC1; excision repair cross complementing 1

4. 研究成果

今回の82症例での解析結果では **GSTP1**

A105G の minor allele を有する genotype で (A/G or G/G) オキサリプラチンによる grade2 以上の神経障害が高い傾向を認めたものの統計学的有意差はなかった。(オッズ比 2.23, 95% CI; 0.86-3.25, $P = 0.10$)。また AGXT であるが AGXT C154T に関しては全症例が C/C で minor allele を有する症例は今回認めなかった。AGXT A1142G は一つでも minor allele を有する genotype における grade2 以上の神経障害発症のオッズ比は 2.00 (95% CI; 0.40-9.95, $P = 0.40$)であった。一方副次的評価項目として m-FOLFOX6 療法による腫瘍の縮小効果と ERCC1 C118T を検討したところ、minor allele をホモで有する genotype (T/T)は 6 症例中 5 症例 (83%)で partial response (PR)以上の効果が認められたのに対し、それ以外の genotype では 50 症例中 26 症例(52%)であった。今後症例数を増やして m-FOLFOX6 療法による腫瘍の縮小効果と ERCC1 C118T の相関についても検証する予定である。

Table 1. Odds ratios for developing grade 2/3 oxaliplatin-induced neuropathy
GSTP1 A105G

| | A/A | A/G+G/G | OR | 95% CI | P |
|-----------|-----|---------|------|-----------|------|
| Grade 1 | 29 | 9 | 2.23 | 0.86-5.82 | 0.10 |
| Grade 2/3 | 26 | 18 | | | |

AGXT A340G

| | A/A | A/G+G/G | OR | 95% CI | P |
|-----------|-----|---------|------|-----------|------|
| Grade 1 | 33 | 5 | 1.25 | 0.36-4.31 | 0.73 |
| Grade 2/3 | 37 | 7 | | | |

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Kanai M, Morita S, Nishimura T et al. (15 名 1 番)

‘A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced

neutropenia`

Ann Oncol in press. 査読有

2. Onoue M, Terada T, Kanai M et al. (12 名 8 番)

‘UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients’

Int J Clin Oncol. 14: 136-4, 2009 査読有

3. Matsumoto S, Nishimura T, Kanai M et al. (15 名 3 番)

Safety and efficacy of modified FOLFOX6 for treatment of metastatic or locally advanced colorectal cancer. A single-institution outcome study.

Chemotherapy. 54(5):395-403, 2008 査読有

4. Wei D, Kanai M, Jia Z et al. (5 名 2 番)

‘Kruppel-like factor 4 induces p27Kip1 expression in and suppresses the growth and metastasis of human pancreatic cancer cells.’

Cancer Res. Jun 15; 68 (12):4631-9, 2008 査読有

5. Yamauchi J, Kanai M, Matsumoto S et al. (16 名 2 番)

‘Clinical outcome of combination therapy of gemcitabine with S-1 for advanced pancreatic cancer`

Pancreas Apr;36(3):327-8, 2008 査読有

6. Kitano T, Tada H, Kanai M et al. (13 名 5 番)

‘Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy.’

Int J Hematol. Jul;86(1):37-41, 2007 査読有

7. Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T et al. (15 名 1 番)

‘The efficacy and safety of docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second line regimen in advanced esophageal cancer`

Int J Clin Oncol Jun;12(3):224-7, 2007 査読有

[学会発表] (計 3件)

1. **Kanai M**, Morita S, Matsumoto S, Nishimura T, Fukushima M

‘Smoking history inhibits the incidence of neutropenia during gemcitabine monotherapy in cancer patients’

Keystone Symposia, March 24, 2009, Vancouver, Canada

2. **Kanai M**, Matsumoto S, Nishimura T, Fukushima M.

‘The efficacy and safety of docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second line regimen in advanced esophageal cancer’

ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, January 19, 2007, Orlando, USA

3. 「進行・再発食道癌に対するセカンドライン化学療法としてのドセタキセル/ネダプラチン併用療法の治療成績」**金井雅史**、松本繁巳、西村 貴文 他

日本臨床腫瘍学会 札幌 2007年3月24日

[図書] (計 3件)

1. **金井雅史**

「最近の消化器癌化学療法の進歩—大腸癌化学療法を中心に」

西宮医師会雑誌 第14号, p8-11, 2009

2. 八隅秀二郎、**金井雅史**、高忠之、浅田全範、上野憲司、多田真輔

「膵癌化学療法の治療効果判定」

臨床消化器内科 23 卷 8 号, p839-846, 2008

3. **金井雅史**

「がん患者を受け持ったら」

臨床研修プラクティス 4巻6号, p15, p35, 2007

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金井雅史 (MASASHI KANAI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 70432416

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

松田文彦 (MATSUDA FUMIHIKO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 50212220