

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01011

研究課題名 オキサリプラチンの治療効果に及ぼす胃酸分泌抑制薬の影響に関する検討

研究代表者

橋詰 淳哉 (HASHIZUME, Junya)

長崎大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：FOLFOX（オキサリプラチン：L-OHPと5-フルオロウラシル：5-FUとの併用）療法は進行大腸癌治療において中心的役割を担っているが、満足な治療効果が得られているとはいえない。L-OHP の細胞内への取り込みには、Organic Cation Transporter2 (OCT2) が関連しており、一方で、プロトンポンプ阻害薬（PPI）はOCT2 の阻害作用があることが知られている。本研究では、実臨床における患者データを後方視的に調査するとともに、培養細胞を用いた基礎的検討を行った。その結果、PPIはL-OHPによる抗腫瘍効果に影響を及ぼさない可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌患者は、抗がん薬治療に伴う粘膜障害等の理由から、PPI等の胃酸分泌抑制薬を併用するケースが散見される。実臨床における患者データを用いた後方視的調査の結果、PPI併用群とPPI非併用群との間で、L-OHPの治療効果には差が認められない可能性が示された。また、培養細胞を用いた検討においても、PPIはL-OHPの抗腫瘍効果に影響を及ぼさないことが分かった。これらの研究成果は、L-OHP使用患者にPPIを併用する際の有益な情報であるといえる。

研究分野：医療薬学

キーワード：オキサリプラチン プロトンポンプ阻害薬 OCT2

1. 研究の目的

FOLFOX（オキサリプラチン：L-OHP と 5-フルオロウラシル：5-FU との併用）療法は進行大腸癌治療において中心的役割を担っている。しかし、StageIV期の大腸癌に対する無増悪生存期間（PFS）の中央値は9ヵ月であり、未だ満足な治療効果は得られていない。十分な治療強度を得るためには、腫瘍内へと確実に抗がん薬を届ける必要がある。L-OHP の細胞内への取り込みには、Organic Cation Transporter2（OCT2）が関連しており¹⁾、OCT2 高発現大腸癌はOCT2 低発現大腸癌と比較し、FOLFOX 療法の効果が高いことが示されている²⁾。一方、ラベプラゾール等のプロトンポンプ阻害薬（PPI）はOCT2 の阻害作用があることが知られている³⁾。そのため、PPI 併用時はL-OHP の腫瘍内への取り込みが阻害され、十分な治療効果が得られない可能性が考えられる。本研究は、PPI の併用がL-OHP の治療効果に影響を及ぼす可能性について検討することを目的に実施した。

2. 研究成果

上記の研究目的を達成するため、本研究では実臨床における後方視的調査および基礎的な検討を行った。それぞれの結果について以下に示す。

(1) 実臨床における後方視的調査

2010年10月1日から2019年9月30日までの期間、長崎大学病院においてFOLFOX（L-OHP＋5-FU）＋ペバシズマブ療法を初回治療として実施された大腸癌患者を対象に、診療録を用いた後方視的調査を実施した。調査は当院の臨床研究倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：

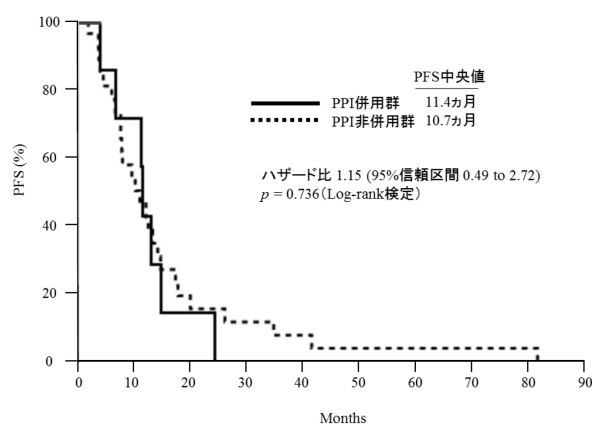


図1. プロトンポンプ阻害薬(PPI)併用の有無における無増悪生存期間(PFS)の比較

21031517)。調査内容は年齢、性別、身長、体重、Stage分類、PPI併用の有無、肝機能検査値、腎機能検査値、血清アルブミン値、無増悪生存期間（FOLFOX投与開始日から病勢進行日もしくは死亡日のいずれか早い事象が発生するまでの期間、以下、PFS）とした。PPI併用群と非併用群とに分類し、PFSをLog-rank検定により比較した。調査の対象は33名であり、PPI併用群7名、PPI非併用群26名であった。PFSの中央値はPPI併用群11.4ヵ月、PPI非併用群10.7ヵ月であり、両群間に有意差は認められなかった（ハザード比：1.15、95%信頼区間：0.49 to 2.72、 $p=0.736$ ）（図1）。

(2) 基礎的な解析

ヒト結腸由来の培養腸上皮細胞であるCaco-2細胞（OCT2高発現であることが知られている⁴⁾）を用い、PPIの一つであるラベプラゾール併用下および非併用下において、L-OHPによる細胞死誘導効果を比較した。細胞死誘導効果の評価は、WST-8細胞増殖アッセイ法を用いた。Caco-2細胞の細胞生存率は1μMのL-OHPで処理した場合は63.5%、0.1μMのラベプラゾールを併用

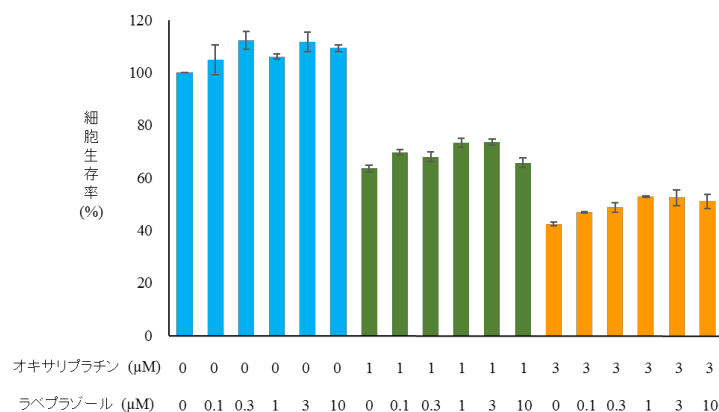


図2. オキサリプラチンによる細胞死誘導効果に及ぼすラベプラゾールの影響

した場合は69.7%と大きな変動は認めなかった。また、L-OHPおよびラベプラゾールの濃度を変えて、同様の解析を行ったが、いずれにおいてもL-OHPによる細胞死誘導効果に対して、ラベプラゾールの影響は見られなかった（図2）。

これら(1) (2)の結果を踏まえ、PPI は L-OHP の抗腫瘍効果に影響を及ぼさない可能性が示唆された。大腸がん患者は抗がん薬治療に伴う粘膜障害等から、PPI を併用するケースが散見される。今回の結果は、L-OHP 使用患者に PPI を投与する際の有益な情報になると考えられた。なお、PPI は L-OHP の抗腫瘍効果に影響を及ぼさないという結果について、詳細な理由は明らかではないが、L-OHP ががん細胞内に取り込まれる過程には、OCT2 を介した輸送以外にも受動拡散や、未知のトランスポーターが影響している可能性が考えられる。また、PPI によって L-OHP の取り込みが阻害されるかどうかについても、本研究では検証できていない。これら詳細なメカニズムの解明は、今後の課題である。

引用文献

- 1) Jong NN et al. J Pharmacol Exp Ther. 338: 537-547 (2011).
- 2) Akito Tashiro et al. Am J Cancer Res. 4:528-536 (2014).
- 3) Anne T. Nies et al. PLoS One. 6, e22163- e22163 (2011).
- 4) Martina Hayer-Zillgen et al. British Journal of Pharmacology, 136, 829-836 (2002).

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------