

機関番号 : 14301

研究種目 : 若手研究 (B)

研究期間 : 2009-2010

課題番号 : 21790661

研究課題名 (和文) オキサリプラチンを用いた大腸癌化学療法の個別化治療を目指した遺伝子多型解析

研究課題名 (英文) Pharmacogenetic study to predicting clinical response of oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer

研究代表者 金井 雅史 (KANAI MASASHI)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号 : 70432416

研究成果の概要 (和文) :

大腸癌治療の key drug である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。本研究ではこれまでに海外の研究でオキサリプラチンによる神経障害との相関が報告されている遺伝子多型 (*S*-transferase π (*GSTP1*) Ile¹⁰⁵Val, and glyoxylate aminotransferase (*AGXT*) Pro¹¹Leu and *AGXT*Ile³⁴⁰Met) を選択し、日本人の大腸癌患者 82 症例を対象に検証を行った。その結果、*GSTP1* Ile¹⁰⁵Val に関しては minor allele を有する群で grade2/3 の痺れの頻度が高かったものの統計的な有意差は認めなかった (41% vs 24%, $P=0.098$)。また *AGXT* Ile³⁴⁰Met. に関しては多型による痺れの発症頻度に差は認めず (16% vs 13%, $P=0.725$)、*AGXT* Pro¹¹Leu に関してはコントロールも含めた 177 症例中 1 例も minor allele の保有者を認めなかった。

研究成果の概要 (英文) :

Susceptibility to oxaliplatin-induced neuropathy differs greatly among patients. In this study, we investigated the associations between oxaliplatin-induced neuropathy and the following polymorphisms: glutathione *S*-transferase π (*GSTP1*) Ile¹⁰⁵Val, and glyoxylate aminotransferase (*AGXT*) Pro¹¹Leu and *AGXT*Ile³⁴⁰Met. Eighty-two Japanese patients with histologically confirmed colorectal cancer who received at least six cycles of the modified FOLFOX6 (m-FOLFOX6) regimen were enrolled. There were more patients carrying at least one *GSTP1* Ile¹⁰⁵Val allele among the group with grade 2/3 neuropathy than among the group with grade 1 neuropathy although the difference was not statistically significant (41% vs 24%, $P=0.098$). There were similar numbers of patients carrying at least one *AGXT* Ile³⁴⁰Met allele in the grade 2/3 neuropathy and grade 1 neuropathy groups (16% vs 13%; $P=0.725$). The *AGXT* Pro¹¹Leu allele was not found in any of our patients or controls.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：がん化学療法、薬理遺伝学

1. 研究開始当初の背景

大腸癌治療の key drug である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。海外ではオキサリプラチンによる神経障害をターゲットとした pharmacogenetic 研究が報告されていたが、国内での報告はなかった。遺伝子多型の頻度には民族差もあることから日本人を対象とした pharmacogenetic 研究が必要と考えられた。

2. 研究の目的

日本人の大腸癌患者を対象としたオキサリプラチンによるしびれと関連する遺伝子多型解析を計画した。

3. 研究の方法

m-FOLFOX6 療法 6 コース以上受けた日本人の大腸癌患者 82 症例を対象とした。オキサリプラチンの総投与量のばらつきを最小限にするため 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。遺伝子多型は海外でオキサリプラチンによるしびれとの相関が報告されている *GSTP1* Ile¹⁰⁵Val、*AGXT* Pro¹¹Leu、*AGXT* Ile³⁴⁰Met を測定した。

4. 研究成果

GSTP1 Ile¹⁰⁵Val に関しては minor allele を有する群で grade2/3 の痺れの頻度が高かったものの統計的な有意差は認めなかった (41% vs 24%, $P=0.098$)。また *AGXT* Ile³⁴⁰Met. に関しては多型による痺れの発症頻度に差は認めず (16% vs 13%, $P=0.725$)、*AGXT* Pro¹¹Leu に関してはコントロールも含めた 177 症例中 1 例も minor allele の保有者を認めなかった。

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 9 件)

1. Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 May 21 [Epub ahead of print] 査読有
2. Zaima C, Kanai M, Ishikawa S, Kawaguchi Y, Masui T, Mori Y, Nishimura T, Matsumoto S, Yanagihara K, Chiba T, Mimori T. A Case of Progressive Digital Ischemia after Early Withdrawal of Gemcitabine and S-1 in a Patient with Systemic Sclerosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jun;41(6):803-6 査読有
3. Kanai M, Yoshimura K, Asada M,

- Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Nishimura T, Mori Y, Masui T, Kawaguchi Y, Yanagihara K, Yazumi S, Chiba T, Guha S, Aggarwal BB 'A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer.'
- Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Oct;66(5):913-8 査読有
4. Wei D, Wang L, Kanai M, Jia Z, Le X, Li Q, Wang H, Xie K (8名中3番であるが Wei D と Wang L と 3人 equal contribution)
- 'KLF4 α Up-regulation Promotes Cell Cycle Progression and Reduces Survival Time of Patients With Pancreatic Cancer.'
- Gastroenterology.* 2010 Dec ;139(6):2135-45 査読有
5. Kanai M, Yoshimura K, Tsumura T, Asada M, Suzuki C, Niimi M, Matsumoto S, Nishimura T, Nitta T, Yasuchika K, Taura K, Mori Y, Hamada A, Inoue N, Tada S, Yanagihara K, Yazumi S, Osaki Y, Chiba T, Ikai I, Fukushima M, Uemoto S, Hatano E
- 'A multi-institution phase II study of gemcitabine/S-1 combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer'
- Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Jun;67(6):1429-34 査読有
6. Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Matsumura Y, Hatano E, Mori A, Masui T, Kawaguchi Y, Nakamura E, Tada S, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Chiba T
- 'Premedication with 20 mg dexamethasone effectively prevents relapse of extensive skin rash associated with gemcitabine monotherapy'
- Ann Oncol.* 2010 Jan;21(1):189-90. 査読有
7. Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S et al. Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, Niimi M, Teramukai S, Takahashi R, Mori Y, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Chiba T, Fukushima M, Matsuda F
- 'Associations between glutathione S-transferase pi Ile¹⁰⁵Val and glyoxylate aminotransferase Pro¹¹Leu and Ile³⁴⁰Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy'
- Cancer Epidemiology* 2010 Apr;34(2):189-93 査読有
8. Yanagihara K, Yoshimura K, Niimi M, Yasuda H, Sasaki T, Nishimura T, Ishiguro H, Matsumoto S, Kitano T, Kanai M, Misawa A, Tada H, Teramukai S, Mio T, Fukushima M.
- 'Phase II study of S-1 and docetaxel for previously treated patients

with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer.’

Cancer Chemother Pharmacol. 2010

Oct;66(5):913-8. 査読有

9. Mori Y, Nishimura T, Kitano T, Yoshimura K, Matsumoto S, Kanai M, Hazama M, Ishiguro H, Nagayama S, Yanagihara K, Teramukai S, Chiba T, Sakai Y, Fukushima M
‘Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX’ *Oncology.* 2010 79(1-2):136-43 査読有

[学会発表] (計 8 件)

【海外】

1. Kanai M 招待講演
‘A Phase I/II Study of Complementary Therapy Using Curcumin for Pancreatic Cancer Patients Who Get Refractory to Gemcitabine-Based Chemotherapy’ International Society for Nutraceuticals and Functional Food Annual Conference 2010, October 13, 2010, Indonesia
2. Kanai M 招待講演
‘A Phase I/II Study of Complementary Therapy Using Curcumin for Pancreatic Cancer Patients Who Get Refractory to Gemcitabine-Based Chemotherapy’ The 3rd World Cancer Congress 2010, June 23, 2010, Singapore
3. Kanai M 招待講演
‘Pharmacogenetic approach to predicting clinical response of

chemotherapy in advanced colorectal cancer’

Organisation for Oncology and Translational Research conference, February 27, 2010, Kyoto, Japan

【国内】

1. 「細粒化クルクミンを用いた新しいがん治療法の開発」
金井 雅史
日本抗加齢医学会シンポジウム 2011年5月27日 京都
2. 「ゲムシタビンによる皮疹とその対策」
金井 雅史 第2回京都胆道カンファレンス 2011年1月13日 京都
3. 「クルクミンを用いた新しいがん治療法の開発」
金井 雅史、八隅 秀二郎、千葉 勉
日本消化器病学会シンポジウム 2011年10月16日 横浜
4. 「切除不能進行胆道癌に対するゲムシタビン/S-1 併用療法の治療成績」
金井 雅史 第1回京都胆道カンファレンス 2010年6月10日 京都
5. 「切除不能胆道癌に対する gemcitabine+S-1 併用療法の第II相臨床試験 (最終結果)」
金井雅史、波多野悦朗、津村剛彦、浅田全範、松本繁巳、西村貴文、濱田暁彦、井上直也、森由希子、吉村健一、柳原一広、多田真輔、八隅秀二郎、大崎往夫、千葉勉
日本臨床腫瘍学会 2010年3月18日 東京

[図書] (計 4 件)

1. 金井雅史、松本 繁巳、千葉 勉
「遺伝子多型解析は消化器癌化学療法にどのように役に立つのか？」

分子消化器病 2011 in press

2. 金井雅史

「分子標的薬剤を用いた消化器がん化学療法の実状」

伏見医報 607号, p277, 2010

3. 金井雅史、千葉 勉

「消化器癌治療薬選択のための遺伝子検査」

分子消化器病 7巻4号, p66-70, 2010

4. 田浦 康二郎、波多野 悦朗、金井雅史、上本伸二

「胆道癌補助化学療法の実際」

外科治療 第102号, p251-57, 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金井 雅史 (KANAI MASASHI)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：70432416

(2) 連携研究者

京都大学医学研究科 教授

松田 文彦 (FUMIHIKO MATSUDA)

研究者番号：50212220