

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号： 11401
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2020～2020
課題番号： 20H01096
研究課題名 食道がん患者に対する遺伝子多型に基づいたがん化学療法個別化の確立

研究代表者

藤田 一馬 (Fujita, Kazuma)

秋田大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 410,000円

研究成果の概要：白金誘導体抗がん剤は、Copper Transporter 1(CTR)1により細胞内へ移行し、一部はGlutathione S-transferase(GST)により薬物-GSHを形成し無毒化される。残りはP-type ATPase (ATP7AおよびATP7B)およびABCトランスポーターMultidrug Resistance-associated Protein (MRP)2により細胞外に排出される。本研究では、白金誘導体抗がん剤により誘発される重篤な血液毒性の発現頻度とCTR1、ATP7B、MAP2およびGST遺伝子多型との関連を検討する研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内において食道がんに適応のある抗悪性腫瘍薬は非常に限られており、キードラッグであるプラチナ系抗がん剤の安全性を予測するバイオマーカーの確立は治療成績の向上にも繋がると考えられる。従って、本研究で解析する遺伝子多型が、FP/FGP療法の副作用発現に影響することが明らかとなれば、導入前に遺伝子解析することで、減量、副作用予防の強化、あるいは治療方針の変更が可能となり、患者のQOL向上にも繋がる可能性があると考えられる。

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：シスプラチン ネダプラチン 遺伝子多型 食道がん MRP2 ABCC2 血液毒性

1. 研究の目的

根治切除不能・再発食道がんに対する化学療法の 1st Line として Cisplatin/Nedaplatin + 5-FU(FP/FGP)療法が施行されている。一方、治療効果が良好にも関わらず、腎障害、骨髄抑制または悪心・嘔吐等の副作用の発現により、減量、中止および 2nd Line への移行を余儀なくされる症例も存在する。そのため、これらを予測するバイオマーカーの確立が求められている。白金誘導体抗がん剤は、銅トランスポーター-Copper Transporter 1(CTR)1 により細胞内へ移行し、一部は Glutathione S-transferase(GST)により薬物-GSH を形成し無毒化される。残りは ABC トランスポーター-Multidrug Resistance-associated Protein (MRP)2 および P-type ATPase (ATP7A および ATP7B)により細胞外に排出される。これらの蛋白発現量または活性は、白金誘導体抗がん剤が投与されたがん患者の治療効果に影響を及ぼす。また、これら蛋白には遺伝子多型の存在が明らかになっており、遺伝子変異に伴い、発現量や活性の変動に影響することから、同様に治療効果へ影響を及ぼすことが多数報告されている。しかし、現在までにこれら遺伝子多型と副作用発現との関連について、総合的に検討した研究は行われていない。本研究は、食道がん患者に対する FP/FGP 療法により誘発される重篤な血液毒性の発現と、CTR1、ATP7B、MRP2 および GSTP1 遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

FP/FGP 療法が施行された食道がん患者 239 名を対象に CTR1 rs10981694A>C、rs12686377G>T、ATP7B rs9535828A>G、MRP2 -24C>T および GSTP1 rs1695A>G の各遺伝子多型を PCR-RFLP 法を用いて解析した。血液毒性は、CTCAE v5.0 を用いて評価し、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用い、遺伝子多型との関連を解析した。その結果、239 名中 82 名の患者に Grade3 以上の血液毒性の発現が認められた。単変量解析の結果、MRP2 -24C/T + T/T($P = 0.038$)、放射線療法の併用($P = 0.013$)、化学療法前の好中球数が $< 3900/\mu\text{L}$ ($P = 0.021$) および化学療法前の白血球が $< 6000/\mu\text{L}$ ($P = 0.003$) に有意差が認められた。多変量解析の結果、MRP2 -24C/T + T/T ($P = 0.036$)、放射線療法の併用 ($P = 0.005$) および化学療法前の白血球が $< 6000/\mu\text{L}$ ($P < 0.001$) に有意差が認められた。結論として、FP/FGP 療法誘発の Grade3 以上の血液毒性発現率と MRP2 -24C>T 遺伝子多型との間に関連が認められた。本研究の結果は、食道がんの治療戦略の一助となる可能性がある。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujita Kazuma, Motoyama Satoru, Sato Yusuke, Wakita Akiyuki, Nagaki Yushi, Minamiya Yoshihiro, Miura Masatomo	4. 巻 38
2. 論文標題 Effects of SLC31A1 and ATP7B polymorphisms on platinum resistance in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12032-020-01450-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔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