

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10102

研究課題名(和文) Diamine Oxidase(DAO)の遺伝子多型と化学療法の消化管毒性

研究課題名(英文) Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with gastrointestinal toxicity during chemotherapy in patients with esophageal carcinoma

研究代表者

武田 茂 (TAKEDA, Shigeru)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：50403671

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌の化学療法では消化管毒性は患者のQOLを低下させ大きな問題点となる。今回化学療法の消化管毒性とDAOの遺伝子多型の関連性について検討を行った。食道癌化学療法患者115例を対象に投与前の血清におけるDAO遺伝子多型を解析したところ、消化管毒性はThr16MetのC/Tで少なくHis645AspのC/Gで高頻度に認め、遺伝子多型によって消化管毒性の発現頻度に偏りを認めた。DAOは、摂取されたヒスタミンの代謝酵素であるため、嘔吐中枢におけるヒスタミンを介して嘔吐を誘発する機序が関連している可能性があり、DAO遺伝子多型によって化学療法の消化管毒性を予測できると思われた。

研究成果の概要(英文)：The Gastrointestinal toxicity in esophageal cancer patients of chemotherapy is among the most important factors limiting its use. Diamine oxidase(DAO) is main enzyme for metabolizing ingested histamine. Recently, an association between polymorphisms of DAO and histamine intolerance. The intestinal mucosal atrophy caused by chemotherapy suppresses histamine metabolism by DAO gene polymorphism, possibly causing nausea and vomiting. The DAO polymorphism was significantly associated with GI toxicities, particularly with anorexia and vomiting during chemotherapy in patients of esophageal cancer. The DAO polymorphism could be used as a predictor of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

研究分野：消化器外科学

キーワード：食道癌 化学療法 消化管毒性 Diamine Oxidase 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法においては、有効性だけでなく有害事象も考慮する必要があるが、食道癌においては下痢や嘔吐や食欲不振などの消化管毒性は患者のQOLを低下させ大きな問題点となる。

われわれは小腸粘膜の増殖能に關与するdiamine oxidase(DAO)に注目し、化学療法における消化管毒性と血中DAO活性の關連性について検討してきた(基盤研究(C)平成22年度~24年度「化学療法における消化管毒性とDiamineOxidase(DAO)活性」)(図1)。その結果、食道癌の化学療法中に消化管毒性を發症した患者では、化学療法直後にDAO活性が有意に低下していた(図2)。このことは、化学療法の有害事象として消化管粘膜の損傷を客観的に測定した結果と思われる。

図1. DAO活性の推移

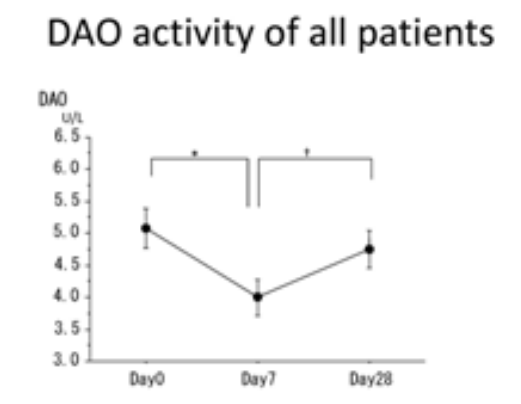
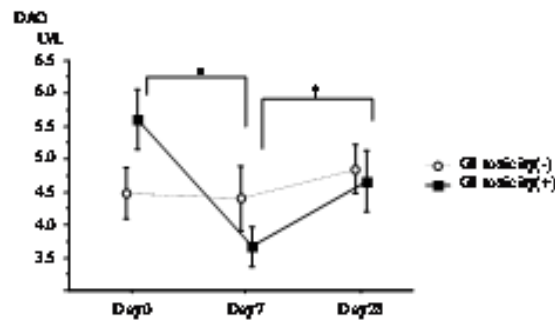


図2. 消化管毒性とDAO活性



DAO活性が消化管毒性出現の予測になるかどうかについては、投与前DAO活性値の低い症例がより消化管毒性が少ない傾向を認めため毒性の予測になる可能性も示唆されたが、DAO活性の値にばらつきがあることが問題であった。そこでDAOの遺伝子多型に着目した。

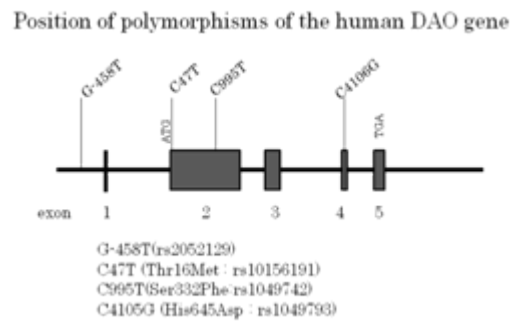
2. 研究の目的

がん化学療法においては、様々な薬物代謝または薬物レセプターの発現に關与する遺伝的要因が關連し、その有効性や有害事象に個人差を認める。この個人差は遺伝子多型が關連することが知られており様々な研究が行われている。DAO活性にも遺伝子多型があることがわかっており(図3)、喘息や薬剤アレルギー、パーキンソン病などとの關連性につ

いて報告されている。

そこで、まずは、DAO活性と遺伝子多型の關係について明らかにする。またがん患者において、遺伝子多型と化学療法時における消化管毒性の關連性を解析する。DAO遺伝子多型により消化管毒性の程度を予測する事ができれば、患者管理において非常に大きな手がかりを得る事が可能となりQOL向上に繋がる事が期待される。

図3. DAOの遺伝子多型



3. 研究の方法

化学療法の適応となった食道癌患者を対象にした。化学療法はF P療法(cisplatin; 70~80mg/mm²: day 1, 5Fu; 700~800mg/mm²: day1~5)を行った。化学療法開始前に血液を採取し、血清DAO活性を測定するとともにDAO遺伝子多型のうちC47T(Thr16Met: rs10156191)とC4105G(His645Asp: rs1049793)の2種類のSNPについて解析を行った。

また、化学療法後の経過中に消化管毒性の出現の有無を觀察した。CTCAE ver4.0に従い、食欲不振、嘔吐、口内炎、下痢についてGrade2以上を陽性とし、そのうちいずれかのイベントを有すれば消化管毒性ありと定義した。対象は化学療法(CDDP+5Fu)を行った食道癌患者115例とした。投与前の血清におけるDAO遺伝子多型のうちC47T(Thr16Met: rs10156191)とC4105G(His645Asp: rs1049793)を解析した。

4. 研究成果

【結果】

食道癌患者115例について検討を行った。DAO遺伝子多型の頻度はThr16MetがC/Cが90例(78.2%)、C/Tが25例(21.8%)であった。His645AspはC/Cが24例(24.1%)、C/Gが46例(35.4%)、G/Gが45例(40.5%)であった。DAO活性Thr16MetのC/Cが5.0、C/Tが5.18で、His645AspはC/Cが4.76、C/Gが5.25、G/Gが5.19でSNPとDAO活性の關連性については明らかな差は認めなかった(図4)。

図 4 . DAO 活性と遺伝子多型

Relationship between DAO gene and DAO activity (n=115)

SNPs	Genotype		DAO activity	p-value
	Frequencies			
Thr16Met (rs10156191)	C/C	n=90 (78.2%)	5.006	0.760
	C/T	n=25 (21.8%)	5.180	
His645Asp (rs1049793)	C/C	n=24 (24.1%)	4.763	0.799
	C/G	n=46 (35.4%)	5.057	
	G/G	n=45 (40.5%)	5.190	

消化管毒性を認めた症例は 55 例 (47.8%) であったが、食欲不振が 50 例 (43.4%) と最も多く、嘔吐 28 例 (24.3%)、下痢 11 例 (9.5%)、口内炎 (8.6%) であった。115 例を消化管毒性なし (n=60) と消化管毒性あり (n=55) に分けて検討した。患者背景では性別と化学療法投与時期 (術前投与と術後投与) に差があったが、年齢や進行度には差を認めなかった (図 5)。

図 5 . 患者背景

Risk of GI toxicity associated with personal factors

Variables	GI toxicity(-)		GI toxicity(+)		p-value
	Frequencies		Frequencies		
Age	65.2		65.7		0.74
Gender	male	57	45	0.02	
	female	3	10		
Radiation	Yes	20	17	0.08	
	No	40	38		
type	neoadjuvant	50	34	0.02	
	adjuvant	10	21		
Stage	IA	2	2	0.58	
	IB	5	1		
	IIA	1	2		
	IIB	6	9		
	IIIA	5	9		
	IIIB	11	8		
	IIIC	21	18		
	IV	9	6		

投与前の DAO 活性と消化管毒性の関連について検討した。消化管毒性なし vs 消化管毒性なしの DAO 活性は 5.231vs4.8398 (p=0.40) で有意な差は認めなかった。食欲不振、嘔吐、口内炎、下痢についてもそれぞれ 5.069vs5.013、5.169vs4.639、5.127vs4.212、5.158vs4.014 で明らかな差はなく (図 6) 投与前の DAO 活性から消化管毒性の出現を予測することは困難であった。

図 6 . 消化管毒性と DAO 活性

Relationship between GI toxicities and DAO activity

Toxicity	DAO activity	p-value	
GI toxicity	absent	5.231	0.407
	present	4.839	
anorexia	absent	5.069	0.335
	present	5.013	
vomiting	absent	5.169	0.342
	present	4.636	
stomatitis	absent	5.127	0.269
	present	4.212	
diarrhea	absent	5.158	0.149
	present	4.014	

Toxicity(+): Grade 2 or greater according to CTCAE Ver.4

DAO の遺伝子多型による検討では (図 7) Thr16Met は C/C (n=90)、C/T (n=25) であった。消化管毒性の有無で比較すると、C/T 群が消化管毒性あり群で有意に少なかった (n=0.029)。His645Asp は、C/C (n=24)、C/G (n=)、G/G (n=45) の分布であった。消化管毒性あり群では C/G 群が 28 例と高頻度に認めていた (p=0.01)。

図 7 . DAO 遺伝子多型と消化管毒性

Relationship between DAO gene and GI toxicities (n=115)

SNPs	Genotype		GI toxicity(-)	GI toxicity(+)	p-value
	Frequencies		n=60	n=55	
Thr16Met (rs10156191)	C/C	n=90 (78.2%)	42	48	0.022
	C/T	n=25 (21.8%)	18	7	
His645Asp (rs1049793)	C/C	n=24 (24.1%)	12	12	0.017
	C/G	n=46 (35.4%)	31	15	
	G/G	n=45 (40.5%)	17	28	

食欲不振、嘔吐、口内炎、下痢のそれぞれにおいて DAO 遺伝子多型との関連を検討したところ (図 8) 食欲不振と嘔吐は Thr16Met C/T が少なく (p=0.02、p=0.03)、G/G が高頻度であった (p=0.007、p=0.02)。

図 8 毒性別 DAO 遺伝子多型

Relationship between DAO gene and GI toxicities (n=115)

SNPs	Anorexia			Vomiting			mucositis			diarrhea			
	-	+	p	-	+	p	-	+	p	-	+	p	
total	65	50		87	28		105	10		104	11		
Thr16Met (rs10156191)	C/C	48	44	0.02	64	28	0.03	81	9	0.34	80	10	0.28
	C/T	19	6		23	2		24	1		24	1	
His645Asp (rs1049793)	C/C	12	12		17	7		22	2		23	1	
	C/G	34	12	0.007	41	5	0.02	42	4	0.99	42	4	0.45
	G/G	19	26		29	16		41	4		39	6	

【考察】

抗癌剤による嘔吐の発現機序の一つに、第 4 脳室に存在する chemoreceptor trigger zone: CTZ を直接刺激して嘔吐中枢へ刺激伝達される経路があり、その内因性神経伝達物質にセロトニンやドーパミンとともにヒスタミンがある。

DAO は、摂取されたヒスタミンを代謝するための主な酵素で、DAO の SNP とヒスタミン不耐性との間の関連性が報告されている。嘔吐中枢の内因性神経伝達物質にセロトニンやドーパミンとともにヒスタミンがあるので、DAO の SNP により消化管毒性の出現頻度に有意差があるため、ヒスタミンを介して嘔吐を誘発する機序のリスクとなっている可能性がある。

【結語】DAO の遺伝子多型の検討の結果、Thr16Met と His645Asp の SNP において消化管毒性発現との関連性が示唆され、特に食欲不振や悪心嘔吐の予測因子になると思われる。

【今後の検討】

現在の抗がん剤投与時の消化管毒性の内高頻度に認める食欲不振、嘔吐の対策として、アプレピタント、5HT3 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、プロクロルペラジン、メトコロプラミドなどがガイドラインで推奨されているが、この研究による DAO 遺伝子多型の解析からはヒスタミン受容体の関与も考えられるので、抗ヒスタミン薬でも予防効果を得られる可能性がある。今後、臨床試験などによる確認が必要と思われる。

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 2 件)

Shinsuke Kanekiyo, Shigeru Takeda, Shigefumi Yoshino, Hiroaki Nagano. Low invasiveness of thoracoscopic esophagectomy in the prone position for esophageal cancer: a propensity score-matched comparison of operative approaches between thoracoscopic and open esophagectomy. Surg Endosc. 査読有 32(4), 2018, 1945-1953
DOI:10.1007/s00464-017-5888-z.
Kazuhiko Sakamoto, Shigeru Takeda, Shigefumi Yoshino, Hiroaki Nagano. Association of tumor necrosis factor- polymorphism with chemotherapy-induced oral mucositis in patients with esophageal cancer. Mol Clin Oncol. 査読有 6(1), 2017, 125-129
DOI:10.3892/mco.2016.1081

〔学会発表〕(計 4 件)

武田 茂、吉野茂文、永野浩昭
食道癌化学療法における Diamine Oxidase(DAO)の遺伝子多型と消化管毒性の関連性の検討、第 55 回日本癌治療学会学術集会,2017 年
関矢まり、武田 茂、吉野茂文、永野浩昭、術前化学療法施行食道癌症例における FDG-PET の有用性、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017 年
武田 茂、吉野茂文、永野浩昭
食道癌周術期管理におけるチーム医療の実践、第 42 回日本外科系連合学会学術集会、2017 年
武田 茂、吉野茂文、永野浩昭

食道癌術後患者に対する早期在宅経腸栄養の検討、第 72 回日本消化器外科学会総会、2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

武田 茂 (TAKEDA, Shigeru)
山口大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：50403671

(2)研究分担者

吉野 茂文 (YOSHINO, Shigefumi)
山口大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：60294633