

平成30年6月4日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10573

研究課題名(和文) ファーマコゲノミクスとトランスクリプトミクスによる腎癌薬物療法の新治療体系の確立

研究課題名(英文) Establishment of novel therapeutic system for renal cell carcinoma by pharmacogenomics and transcriptomics

研究代表者

土谷 順彦 (Tsuchiya, Norihiko)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：70282176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ(AXT)を投与された患者46例について、血中濃度と8遺伝子多型との関連を検討した。その結果、UGT1A1の代謝低下型多型を有する患者において血中濃度が有意に上昇していた。全生存率は、C0>5ng/mLの患者で有意に延長していた。UGT1A1多型は有意に血中濃度と関連していた。

さらに、AXTの投与前後の転移性腎癌44例を対象として、34種類の血清サイトカイン濃度の測定を行った。その結果、血清PAI-1濃度が投与前より低下した群で、有意にPFSおよびOSが延長していた。多変量解析では、血清PAI-1濃度の治療前後変化は独立したPFSおよびOSの予測因子であった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed pharmacokinetics and polymorphisms of 8 genes in 46 patients with metastatic RCC (mRCC) who were treated with axitinib. Axitinib level in patients with UGT1A1 poor metabolisers were significantly higher than others. The overall survival (OS) in patients with C0>5 ng/mL was significantly better than that in others. Genetic polymorphisms in UGT1A1 were significantly associated with the plasma axitinib level.

Furthermore, we measured serum concentrations of 34 cytokines in 44 mRCC patients treated with axitinib. PFS and OS of those patients in whom serum PAI-1 level decreased after the treatment was significantly extended. The multivariate analysis showed that declined serum PAI-1 after the treatment was an independent predictive marker of PFS and OS.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：腎細胞癌 薬物動態 遺伝子多型 分子標的薬 エクソソーム マイクロRNA サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

進行性腎細胞癌に対する薬物治療は近年の分子標的薬の開発により大きく進歩したものの、個人による薬剤に対する反応性の違いは大きく、治療前における反応性や有害事象発現を予測するバイオマーカーの開発が切望されている。これらの個人差は、1) 薬剤に対する腫瘍ならびに宿主の反応性、2) 薬物動態とそれに関わるゲノム情報、3) トランスクリプトミクスによる腫瘍増殖や薬物動態の修飾などによってもたらされると考えられる。しかしながら、薬物動態と臨床効果や有害事象の関連を検討した報告、薬物関連遺伝子の発現制御、薬剤反応性、治療効果予測、治療モニタリングにトランスクリプトミクスを利用した報告は極めて数が少ないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、進行性腎細胞癌の薬物療法における遺伝子多型を主としたゲノム解析と薬物動態・薬力学解析による個別化治療スケジュール決定と micro RNA を中心としたトランスクリプトミクスを用いた臨床効果予測や有害事象の予測と非侵襲的治療効果モニタリングを融合させ新たな治療戦略を確立することを目的とする。さらに、トランスクリプトミクスが薬物動態や腫瘍進展に及ぼす機序を解明することにより新規治療につながる知見の発見を目指す。

3. 研究の方法

1) ファーマコゲノミクスを用いた分子標的薬の薬物動態・薬力学的研究

ゲノム解析による薬剤の初期投与量と TDM による至適投与量の設定を行う。腎細胞癌治療薬である分子標的薬、スニチニブとアキシチニブの血中濃度をそれぞれ LC-MS/MS と HPLC を用いて測定する系を確立する。各薬剤を使用する患者の服薬後 1 週間の薬物動態と薬剤関連遺伝子多型 (チトクローム P450、グルクロン酸抱合酵素、膜トランスポーターなど約 20 種類) との関連を解析する。また、薬物動態解析と投与後 4~12 週間毎の TDM と有害事象や臨床効果、さらに予後との関連 (薬力学解析) から至適血中濃度を設定する。2) トランスクリプトミクス解析による治療効果予測マーカーの探索と検証

予測薬物療法開始前と開始後 4 週ならびに 12 週の血中エクソソーム miRNA と血清タンパクを測定し、臨床的效果が得られた患者群と病勢進行がみられた患者群における変化を検討する。血清または血漿からエクソソーム分画を分離した後 miRNA を抽出し、各群 10 例ずつの miRNA プロファイルのマイクロアレイ解析を行う。治療による腫瘍縮小または腫瘍の再増殖に伴い変動するマーカーを探索的に検討し候補マーカーを同定する。これらの候補 miRNA に関して、腎癌患者について血中 miRNA の推移を RT-PCT 法で測定し、臨床効果

との関連を検証する。さらに治療前後の血清中のサイトカイン、増殖因子とその受容体約をビーズアレイ法で測定し、経時的な変化と臨床効果との関連を検討する。

4. 研究成果

1) ファーマコゲノミクスを用いた分子標的薬の薬物動態・薬力学的研究

スニチニブによる治療が行われた転移性腎細胞癌患者 25 例を対象として、投与 7 日目の血中濃度 (C0) を測定し、薬物代謝関連遺伝子多型 (CYP3A5 と ABCG2) との関連を検討した。スニチニブの血中濃度には大きな個体差がみられ、これらの一部は膜トランスポーターである ABCB2 遺伝子多型によって規定されていることを見出した (図 1)。

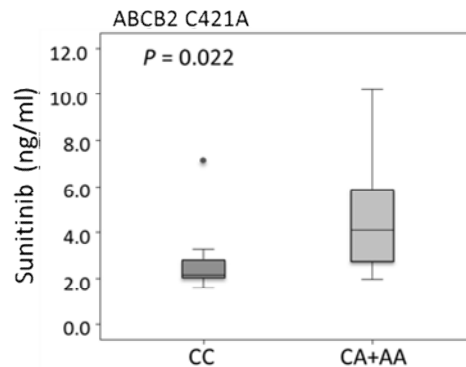


図 1 スニチニブ血中濃度と ABCG2 多型

さらに、スニチニブ投与 7 日目の血中濃度 (C0) と有害事象、服薬継続期間ならびに無増悪生存が関連していた。

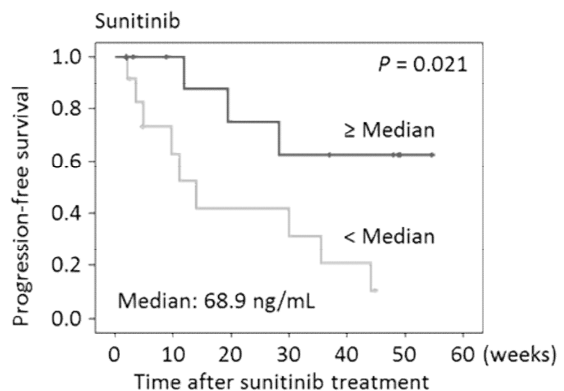


図 2 スニチニブ血中濃度と無増悪生存期間

転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ (AXT) を投与された患者 46 例について、投与 7 日目の血中濃度 (C0) と 8 個の薬物関連遺伝子多型 (SLC01B1, SLC01B3, SLC02B1, ABCB1, ABCG2, CYP2C19, CYP3A5 および UGT1A1) との関連を検討した。その結果、UGT1A1 の代謝低下型多型を有する患者において血中濃度が有意に上昇していた。全生存率は、C0>5ng/mL の患者で有意に延長していた。UGT1A1 多型は有意に血中濃度と関連してい

た(図3)。

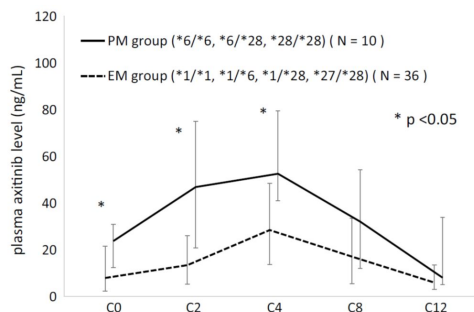


図3 アキシチニブの血中濃度とUGT1A1 遺伝子多型

また、全生存率は、C0>5ng/mL の患者で有意に延長していた。UGT1A1 多型は有意に血中濃度と関連していた(図4)。

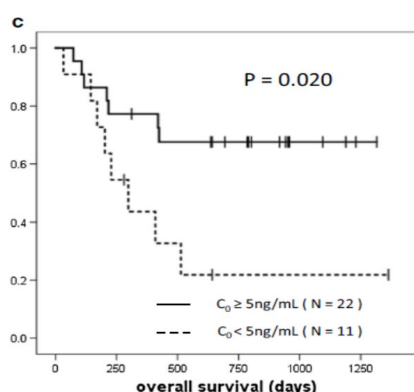


図4 アキシチニブの血中濃度と全生存期間

2) トランスクリプトミクス解析による治療効果予測マーカーの探索と検証

アキシチニブの投与前後の転移性腎癌 44 例を対象として、34 種類の血清サイトカイン濃度の測定を行った。

その結果、循環血液中のエクソソーム miRNA (miR-21) の変化により治療効果を予測できる可能性が示唆された(図5)

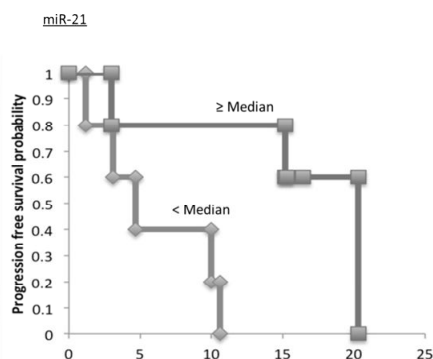


図5 血中エクソソーム miR-21 と無増悪生存期間

また、血清 PAI-1 濃度が投与前より低下した群で、有意に PFS および OS が延長していた(図6)。多変量解析では、治療後の血清 PAI-1 濃度の低下は独立した PFS および OS の予測

因子であった。

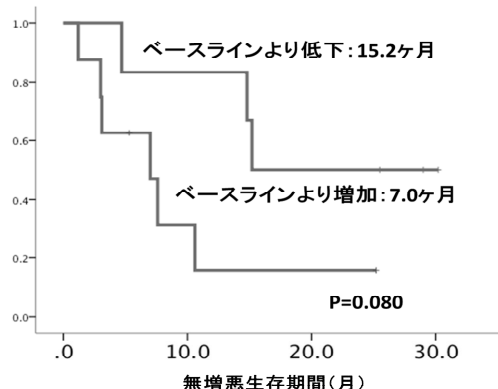


図6 血中エクソソーム miR-21 の変化と無増悪生存期間

さらに、アキシチニブ投与前後で、血中の IL-8 および TGF- α がベースラインより低下した群で、有意に無増悪生存期間が延長した(図7)。

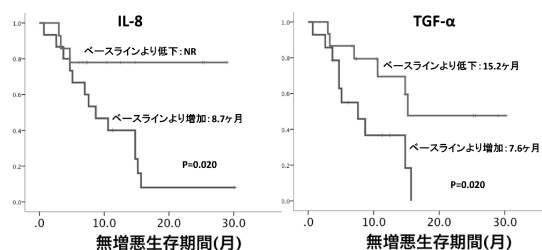


図7 血中 IL-8 と TGF- α の変化と無増悪生存期間

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

- 1) Igarashi R, Inoue T, Fujiyama N, Tsuchiya N, Numakura K, Kagaya H, Saito M, Narita S, Satoh S, Niioka T, Miura M, Habuchi T: Contribution of UGT1A1 genetic polymorphisms related to axitinib pharmacokinetics to safety and efficacy in patients with renal cell carcinoma. *Med Oncol*. 査読あり, 2018; 35: 51
- 2) Takahashi M, Inoue T, Huang M, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Maeno A, Nakamura E, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T: Inverse relationship between insulin receptor expression and progression in renal cell carcinoma. *Oncol Reports*. 査読あり, 2017; 37(5): 2929-2941
- 3) Numakura K, Tsuchiya N, Kagaya H, Takahashi M, Tsuruta H, Inoue T, Narita S, Huang M, Satoh S, Niioka T, Miura M, Habuchi T: Clinical effects of single nucleotide polymorphisms on drug-related genes in Japanese metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Anticancer Drugs*. 査読あり, 2017; 28, 2017: 97-103

〔学会発表〕(計 3件)

- 1) Igarashi R, Tsuchiya N, Inoue T, Fujiyama N, Numakura K, Tsuruta H, Kagaya H, Maeno A, Saito M, Narita S, Nioka T, Miura M, Sato S, Habuchi T: Contribution of genetic polymorphism related to axitinib pharmacokinetics to the clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. American Urological Association 2017 Annual Meeting, Boston; May 2017
- 2) 井上高光, 五十嵐龍馬, 沼倉一幸, 藤山信弘, 鶴田大, 齋藤満, 成田伸太郎, 三浦昌朋, 佐藤滋, 土谷順彦, 羽淵友則: 転移性腎癌の逐次治療における Sunitinib および Axitinib 血中濃度の比較と遺伝子多型の関与. 第105回日本泌尿器科学会総会, 鹿児島; 2017年4月
- 3) 本間直子, 土谷順彦, 井上高光, 鶴田大, 前野淳, 沼倉一幸, 成田伸太郎, 齋藤満, 佐藤滋, 羽淵友則: 転移性腎癌におけるアキシチニブの治療効果を予測する血清バイオマーカーの探索. 第105回日本泌尿器科学会総会, 鹿児島; 2017年4月

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土谷 順彦 (TSUCHIYA, Norihiko)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 70282176

(2) 研究分担者

成田 伸太郎 (NARITA, Shintaro)
秋田大学・医学部・准教授
研究者番号: 40396552

黄 明国 (Huang, Mingguo)
秋田大学・医学(系)研究科(研究院)
・助教
研究者番号: 60448503

藤山 信弘 (Fujiyama, Nobuhiro)
秋田大学・医学部・助教
研究者番号: 90603275