

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10654

研究課題名(和文) PNQ を用いたL-OHP 誘発末梢神経障害の自己評価と安全性に関する多型解析

研究課題名(英文) Polymorphism analysis on self-assessment and safety of L-OHP-induced peripheral neuropathy using PNQ

研究代表者

小林 靖奈 (Kobayashi, Yasuna)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：20276611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：RAS遺伝子野生型の切除不能・進行再発大腸癌患者の治療に、化学療法FOLFOX または FOLFIRI に抗EGFR抗体薬が併用した結腸・直腸癌患者を対象にRAF/RAS 遺伝子の多型を解析した。対象は FOLFOX ± CET 併用療法を施行したStage III～IV の結腸・直腸癌患者(mCRC)とした。遺伝子多型解析に用いた試料は、同一患者から血液、非がん部位、がん部位の3検体の提供を受けた。それぞれgenomic DNA を抽出し、ダイレクトシーケンシング法にて解析を行った。対象患者13名におけるRAS/RAF遺伝子解析の結果、RAS (KRAS) 変異型は5名(38.5%)であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果から、大腸がんに対する化学療法 FOLFOXは、RAS遺伝子野生型の患者であってもセツキシマブの有効性が示せない症例に対してFOLFOX にベバシマブを導入した方が適していた可能性がある。大腸癌に対するRAS/RAF遺伝子多型解析を行うことは、末梢神経毒性などの副作用予防もしくは軽減し、かつ有効性を高めるためにも重要である。

研究成果の概要(英文)：We analyzed polymorphisms of the RAF/RAS gene in patients with colorectal cancer treated with chemotherapy FOLFOX or FOLFIRI in combination with an anti-EGFR antibody drug for the treatment of patients with unresectable/advanced recurrent colorectal cancer with wild-type RAS gene. Subjects were patients with stage III-IV colorectal cancer (mCRC) who underwent FOLFOX ± CET combination therapy. Three specimens of blood, non-cancer site, and cancer site were provided from the same patient for the samples used for gene polymorphism analysis. Genomic DNA was extracted from each and analyzed by the direct sequencing method. As a result of RAS/RAF gene analysis in 13 target patients, RAS (KRAS) mutation type was found in 5 patients (38.5%).

研究分野：遺伝子多型、化学療法、

キーワード：遺伝子多型 化学療法 末梢神経毒性 個別化医療 副反応

1. 研究開始当初の背景

我国の大腸癌患者は年々増加の一途を辿っている。本研究は大腸癌に対する化学療法のキードラッグであるオキサリプラチン(以下、L-OHP)を含むレジメンを受ける大腸癌患者を対象に、L-OHPの代謝酵素であるグルタチオンS転位酵素(glutathione S-transferase、以下GST)のアイソフォームの1つであるM1欠損型[GSTM1(-)]が、L-OHP誘発末梢神経障害の早期発症に関連するか否かについて、患者自己評価尺度PNQ[®]およびGST遺伝子多型解析の手法を用いてL-OHP誘発末梢神経障害の予測を臨床応用するための基盤の確立を最大の目的とした。

切除不能進行再発大腸癌患者(Stage IV)に対する化学療法は、1次治療および2次治療ともに、オキサリプラチン(L-OHP)ベースのレジメン(CapeOX、FOLFOX)療法がFOLFIRI療法と並んでとして推奨されている(大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版)。FOLFIRI療法などのイリノテカン(IRI)ベースのレジメンは下痢が用量規定因子となっているが、CapeOXやFOLFOXなどのL-OHPを含むレジメンは、末梢神経障害が患者のQOLを低下させるために治療の妨げになり、継続する上でも大きな問題となる。化学療法継続中に末梢神経障害を発症した患者は、「ハシが持てない」、「車のアクセルが踏めない」、「ペットボトルのキャップが開けられない」、「薬袋が開けられない」、「料理が出来ない」など、健康人が日常当たり前にできることが出来ないため、日常生活が極めて制限される結果、QOLが低下し、治療に対して前向きになれない。これまで、末梢神経障害の発生機序については多くの基礎的研究が多数あるが、末梢神経障害の発症を未然に予防、予測するための臨床研究の成果としてはどれも決定打になっておらず、実臨床ではビタミン剤投与や抗てんかん薬、プレガバリンなどの薬物治療による対症療法や日常の生活指導が行われている。L-OHPのような白金製剤に基づく末梢神経障害の発症は用量依存性とも言われ、総投与量400mgを超えると発症しやすいことから、OPTIMOX試験では「STOP & GO療法」を推奨している。

一方、L-OHP併用療法は予後を大きく改善することからL-OHPの継続使用は患者にとって明日への大きな希望となる。従って、化学療法を受ける大腸癌患者は、「L-OHPを投与して日常生活に制限をかけ、QOLを低下させても延命希望するか、あるいは少しでも高いQOLを維持したまま残された自分の人生を自分らしく有意義に過ごすか」の二者択1を迫られて、実臨床では患者の希望と予後とのバランスを加味したレジメンの選択に、医療者として極めて高度な判断を常に求められ、希望を繋げられる言葉も難しく、判断は非常に難しい。

2. 研究の目的

これまでの他の研究者の報告から、L-OHPは第2相薬物代謝酵素のグルタチオンS転位酵素(GST)で代謝されることが明らかにされている。一方、GSTの遺伝子多型解析に関する研究代表者の経験と実績は、これまで肝癌患者18例の切除肝正常部位から抽出したgenomic DNA、cytosol画分を用いてGST遺伝子多型(GSTA1、GSTM1、GSTP1、GSTT1)とGST酵素活性の関連を解析している。これらの解析は、全て同じ患者から得たサンプルを用いた。その結果、GSTA1、GSTP1遺伝子多型はGST酵素活性に対する影響は認められなかった。GSTM1遺伝子欠損型ではGSTM1野生型に比べてGST酵素活性が有意に低かった。以上より、GST酵素活性はGSTA1、GSTP1遺伝子多型よりも、GSTM1遺伝子欠損型の影響を受ける可能性が予想された。そこで研究代表者は、L-OHPがGSTによって代謝されることに着目し、L-OHPを含む化学療法を受ける患者に対し、化学療法開始前にGST遺伝子多型を解析すれば、L-OHPによる副作用の予測や程度の予測に繋がると考え、本研究を「リバーストランスレーショナルリサーチ」と位置づけ、研究を行うことに至った。

リバーストランスレーショナルリサーチ研究は、L-OHPを含む化学療法を受ける大腸癌患者を対象に、GSTM1欠損型がL-OHP誘発末梢神経障害の早期発症に関連するかを調査し、患者自己評価尺度PNQ[®]を用いてL-OHP誘発末梢神経障害の予測を臨床応用するための基盤を確立することを目的とした。具体的な研究項目としては、患者自身によるPNQ[®]を用いたL-OHP誘発末梢神経障害の前向き調査、血液試料を用いたGSTおよび腫瘍遺伝子多型の解析、遺伝子多型とL-OHP誘発末梢神経障害との関連の統計解析、L-OHP誘発末梢神経障害に関わるその他の因子探索、を掲げてスタートした。

3. 研究の方法

大腸癌に対して初回FOLFOX療法(5-FU、I-LV、L-OHP)療法、FOLFOX + Cetuximab/Panitumumab療法、またはCapeOX療法導入予定の患者を対象に、同意取得後、外科的切除組織(癌部位と非癌部位)および末梢血を提供してもらい、市販のキットを用いてゲノム抽出した。ゲノム遺伝子解析方法は、PCRで目的SNPsを含む領域を増幅したのち、BigDye Terminator法によるdirect sequence法にて解析する。得られた多型の解析結果はSNPalyzeソフトで解析した。一般に、大腸癌化学療法で用いる抗EGFR抗体薬(cetuximabやpanitumumab)の有効性は、KRAS遺伝子野生型で期待され、変異型には期待出来ないが、本研究ではRAS遺伝子(HRAS、NRAS)およびBRAF V600E遺伝子多型の解析も同時に行った。

4 . 研究成果

対象患者 13 名における RAS/RAF 遺伝子解析の結果、RAS (KRAS) 変異型は 5 名 (38.5%) であった。RAF (BRAF V600E) 変異型は認められなかった。本研究結果から、RAS 遺伝子野生型の患者であってもセツキシマブの有効性が示せない症例に対しては FOLFOX にペバシズマブを導入した方が適していた可能性がある。大腸癌に対する RAS/RAF 遺伝子多型解析を行うことは、末梢神経毒性などの副作用予防もしくは軽減し、かつ有効性を高めるためにも重要であると考えられる。

5. 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 Yasuna Kobayashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Point Mutation and Potential Biomarker of the Gene Coding for KRAS/RAS in Patients with Colorectal Carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Academic Society for Quality of Life	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林靖奈、梅本岳宏、田中邦哉
2. 発表標題 Stage III～IV の結腸・直腸癌患者（mCRC）を対象としたRAF/RAS 多型と化学療法の有効性および末梢神経毒性
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	梅本 岳宏 (Umemoto Takahiro) (00384537)	昭和大学・医学部・講師 (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------