

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591545  
 研究課題名（和文） 大腸癌化学療法における抗癌剤の毒性と患者の遺伝子多型に関する研究  
 研究課題名（英文） The polymorphisms can predict the adverse effects of chemotherapy in patients with colorectal cancer.  
 研究代表者  
 裕 彰一（HAZAMA SHOICHI）  
 山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号：50253159

研究成果の概要：イリノテカンを含む大腸癌化学療法の第Ⅰ相試験を行い、イリノテカンの推奨投与量を UGT1A1\*28 遺伝子型別に決定した。推奨投与量に基づき、第Ⅱ相試験を行った。その結果、\*28の有無に関わらず、約30%の強い毒性を認めた。ここで毒性の出た患者と毒性の出なかった患者の遺伝子多型を、さらに詳細に検討した結果、UGT1A1\*6, UGT1A7\*3, UGT1A9\*22の遺伝子型が毒性発現に関わっていることが判明した。これらの遺伝子多型を組み合わせて毒性を予測する判別式を作成、またこれら多くの遺伝子多型を判別するチップを開発し、現在両者ともに特許申請中である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：大腸癌、化学療法、遺伝子多型、毒性、UGT1Ai、イリノテカン

## 1. 研究開始当初の背景

イリノテカンの代謝経路はよく解明されており、解毒代謝酵素 UGT1As family の遺伝子多型により毒性を予測できる可能性が示唆されているが、いまだ不確定な要素も多い。現在 TA repeats 別推奨投与量に基づく第Ⅱ相試験を実施中であるが、それぞれの遺伝子型・投与量においても Grade3 以上の毒性を認める症例が 2-3 割存在し、TA repeats 以外にも毒性感受性因子が存在することがわかった。

## 2. 研究の目的

UGT1As における他の遺伝子多型の解析を加え、さらに精度の高い副作用予測が出来る様にする。UGT1As は代謝酵素であるため薬物の血中濃度規定因子ではあるが、抗癌剤に対する宿主の毒性感受性を規定するものではないため、宿主側に関する解析も重要である。これら多くの遺伝子多型を網羅的に解析することにより精細な副作用予測と適正投与量を決定することが出来るような遺伝子多型チップを作成し、臨床現場での毒性予測を可能にする。

### 3. 研究の方法

(1) 進行・再発大腸癌患者から倫理委員会の承認のインフォームドコンセントを得た後、UGT1A1 遺伝子多型 (\*28) の有無により患者を、正常型ホモおよび変異型(\*28)ヘテロの2群に分類し、CPT-11 を用いた第II相試験を進める。

- ①治療プロトコールに基づき関連病院の協力も得て第II相試験を実施する。
- ②化学療法の効果・副作用の収集と解析を行う。
- ③出現した毒性と遺伝子多型との関連性について検討する。

#### (2) 遺伝子多型の解析

- ①直接シーケンス法、フラグメント法、制限酵素法を用い、各種遺伝子多型の解析を行う。
- ②イリノテカン代謝酵素として、UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 遺伝子の多型を検討する。
- ③宿主薬物感受性遺伝子として、IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, MIF, IL-1RA, TNF- $\alpha$ などの遺伝子多型を検索する。
- ④上記の結果を解析し、遺伝子多型からイリノテカンの毒性を予測できる因子を抽出し、毒性を予測するアルゴリズムを開発し、遺伝子多型を判別する多型チップを開発する。

### 4. 研究成果

(1) UGT1A1 遺伝子多型 (\*28) の有無により患者を、正常型(CPT-11 150 mg/m<sup>2</sup>)および変異型(\*28)ヘテロ(CPT-11 70 mg/m<sup>2</sup>)の2群に分類し、CPT-11 隔週投与ならびに5'-DFUR (5投2休/週)を用いた第II相試験を転移性大腸癌患者を対象に施行した(図1)。

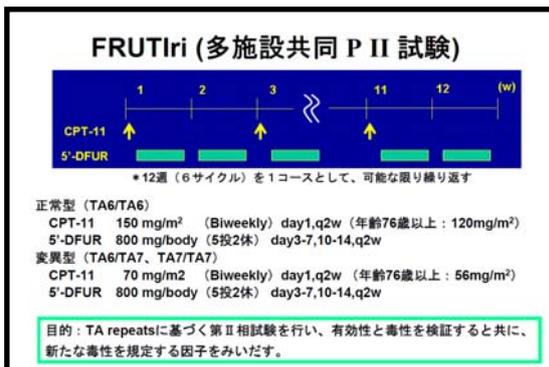


図1

その結果、いずれの遺伝子型・投与量においてもGrade3以上の毒性を認める症例が2-3割存在した。すなわち、\*28以外にも毒性感受性因子が存在することがわかった(図2、図3)。そこで、UGT1A1\*28以外の遺伝子多型について検討した。その結果、UGT1A1\*6を持った症例では重篤な好中球減少症

(grade3-4)が出現する確率が6/11であり、\*6を持たない症例(2/20)に比較して、有意(p=0.007)に高いことがわかった。さらに、UGT1A 以外の遺伝子多型についても検討した結果、UGT1A7\*3 (7/14 VS 1/17; p=0.005)ならびにUGT1A9\*22 (7/16 VS 1/15; p=0.018)が好中球減少症に関連していることが判明した(図4)。

UGT1A1\*6, 1A9\*22, 1A7\*3 polymorphisms and Toxicity

TA6/TA7: CPT-11 70 mg/m<sup>2</sup>

CPT-11 (mg/m <sup>2</sup> )	UGT1A1	UGT1A9	UGT1A7	Toxicity (NCI-CTC)	
				G3	G4
70	TA6/TA7	G/A	T9/9	3/3	neutropenia
70	TA6/TA7	G/A	T10/10	1/3	diarrhea, vomiting, leucopenia
70	TA6/TA7	G/G	T9/10	1/3	fatigue
70	TA6/TA7	G/A	T9/9	3/3	
70	TA6/TA7	G/G	T9/9	3/3	
70	TA6/TA7	G/G	T10/10	1/3	
70	TA6/TA7	G/G	T10/10	1/1	
70	TA6/TA7	G/G	T10/10	1/1	
70	TA6/TA7	G/G	T10/10	1/1	

図2

CPT-11 (mg/m <sup>2</sup> )	UGT1A1	UGT1A9	UGT1A7	Toxicity (NCI-CTC)	
				G3	G4
150	TA6/TA6	A/A	T9/10	1/3	leucopenia
150	TA6/TA6	G/A	T9/10	1/3	diarrhea
150	TA6/TA6	G/A	T9/10	1/3	diarrhea, vomiting, leucopenia
150	TA6/TA6	G/A	T9/10	1/3	neutropenia
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	leucopenia
150	TA6/TA6	G/A	T9/10	1/3	
150	TA6/TA6	G/A	T9/10	1/3	
150	TA6/TA6	G/A	T9/10	1/3	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	
150	TA6/TA6	G/G	T9/10	1/2	

TA6/TA6: CPT-11 150 mg/m<sup>2</sup>

図3

Polymorphisms and Toxicity

genotype	variants	Toxicity		χ <sup>2</sup>
		Grade 3/4	Grade 2 ≥	
*6	-	2	18	P=0.007
	+	6	5	
*22	-	1	14	P=0.018
	+	7	9	
*3	-	1	16	P=0.005
	+	7	7	
Any	-	0	13	P=0.005
	+	8	10	

図4

(2) われわれが新しく開発した Genotype subset selection (遺伝子型選択)法を用いた毒性予測の結果、UGT1A1\*28(TA6/6) & UGT1A9\*22(T9/9) またはUGT1A1\*28(TA6/7) & UGT1A7(-57; T/G)を持つ16例のうち12例(75%)にG3/4の毒性を認め(図5)、一方、UGT1A1\*28(TA6/6) & UGT1A9\*22(T10/10)、



patients received FOLFIRI in JAPAN,  
The 33rd ESMO (European society of  
medical oncology) Congress, 12-16  
September 2008, Stockholm, Sweden

② S. Hazama, H. Kondo, S. Yoshida, R.  
Shimizu, H. Ozasa, T. Yamamoto, A. Araki,  
S. Yoshino, N. Okayama, Y. Hinoda, M. Oka,  
UGT1As polymorphisms predict toxicity in  
colorectal cancer patients treated with  
different recommended doses of irinotecan  
oriented by UGT1A1\*28 polymorphism based  
on previous phase I study, 2007 ASCO Annual  
Meeting, 1-5 June, 2007, Chicago/IL/USA

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：薬剤の作用・副作用予測システムとそのプログラム

発明者：碓 彰一、他

権利者：碓 彰一、他

種類：特願

番号：2008-306916

出願年月日：平成 20 年 12 月 1 日

国内外の別：国内・国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

碓 彰一 (SHOICHI HAZAMA)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：5 0 2 5 3 1 5 9

### (2) 研究分担者

岡山直子 (OKAYAMA NAOKO)

山口大学・医学部附属病院・副臨床・衛生

検査技師長

研究者番号：4 0 4 2 0 5 4 1

坂本和彦 (SAKAMOTO KAZUHIKO)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：5 0 4 2 0 5 2 6

### (3) 連携研究者 なし