

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 8月23日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590500

研究課題名（和文）

がん薬物療法による末梢神経障害に関わる遺伝的背景

研究課題名（英文）

Genetic backgrounds of peripheral neuropathy induced by chemotherapy

研究代表者

満間 綾子 (MITSUMA AYAKO)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：10467326

研究成果の概要（和文）：がん薬物療法において、有害事象が重篤な場合、治療の遂行が不可能となり、治療効果の妨げとなる。進行大腸がん治療のキードラッグであるオキサリプラチンによる末梢神経障害は、蓄積性で投与用量規定因子となる。日本人患者を対象とした解析により、オキサリプラチンの代謝と関わる遺伝子多型が末梢神経障害の発現と関連する結果を得た。このことは今後の個別化治療につながる可能性がある。また、海外からの報告と比較して人種差が生じていることも明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Severe adverse effect often makes it impossible to continue anticancer chemotherapy. Oxaliplatin is one of the key drugs for adjuvant and palliative chemotherapy in colorectal cancer patients. Development of Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy is cumulative and dose-limiting. Analysis of Japanese colorectal cancer patients revealed correlation between polymorphisms related to metabolism of Oxaliplatin and onset of neuropathies. This result is useful for identifying predictors of Oxaliplatin-induced neuropathy and may be useful for personalized chemotherapy. Ethical differences were also found compared to previous studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：医歯医学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：がん化学療法、医薬品副作用、遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、がん薬物療法において新たに臨床利用が可能となった抗がん薬の中には、有害事象として末梢神経障害を引き起こす薬剤が含まれ、重篤な場合、治療の遂行が不可能となり、治療効果の妨げとなる。

(2) 「がん対策基本法」の制定により、がん薬物療法の充実が社会全体から広く期待さ

れている。より効果的ながん薬物療法には、新規抗がん薬の研究開発に加えて、副作用である有害事象を予防し軽減させることが治療効果や治療中の患者の生活の質(QOL)を担保する条件として重要である。

(3) 従来、抗がん薬の有害事象は白血球減少を含む骨髄毒性が主体であったが、支持療法の進歩で入院治療から外来化学療法への移

行が進んでいる。一方、より高用量での治療や多剤併用療法の普及とも相まって、有害事象対策の重点は下痢などの消化器障害（塩酸イリノテカンなど）、末梢神経障害（オキサリプラチン、パクリタキセル、ボルテゾミブなど）、肺障害（ゲフィチニブ、ボルテゾミブなど）などの非骨髄毒性へとシフトしつつある。

(4) 海外ではがん薬物療法における末梢神経障害発現との関連が推測される一塩基遺伝子多型(SNP)が報告されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。白人を対象とした研究では、オキサリプラチンの代謝物であるオキサレートの代謝に関わる酵素のSNPと相関することが示されている。しかし、標準投与量が異なり、人種も異なる本邦での詳しい解析は得られていない。

## 2. 研究の目的

(1) 抗がん薬による末梢神経障害の出現と関連する遺伝的背景を明らかにする。

(2) さらに、本研究成果により、副作用リスクに応じた抗がん薬治療の個別化や、より安全かつ効果的ながん薬物療法の推進に寄与することが可能となる。

## 3. 研究の方法

(1) 名古屋大学医学部附属病院の外来化学療法室において、標準レジメンによる治療を受ける患者を対象とする。血液検体採取にあたっては、倫理委員会の承認を得た研究計画書に基づき、患者からは文書による同意を得た上で行う。

(2) 末梢神経障害の程度（グレード）は診療記録（電子カルテ）から調べ、遺伝子解析と臨床症状との両者の関係を統計学的に解析する。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）に基づいて評価する。

(3) 文書同意を得た患者から採取した末梢血は連結可能匿名化して直ちに遠心分離により Buffyコート（濃縮白血球）を分離・保存する。抽出したゲノムDNAを用いてダイレクトシーケンシング法およびPCR-RFLP（制限酵素切断長多型）法によりゲノム遺伝子の解析を行う。

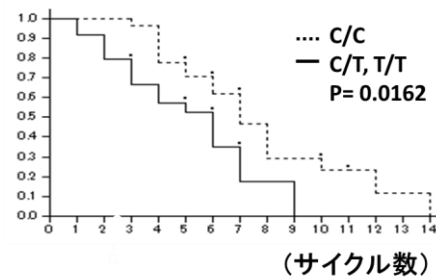
## 4. 研究成果

(1) オキサリプラチンを含む化学療法（mFOLFOX6療法）を行った進行大腸がん患者51名を対象として、薬理作用に関わる除去修復交差相補群1(ERCC1)およびオキサリプラチンの代謝物であるシュウ酸（オキ

サレート）の解毒代謝に関わるグルタチオンS-転移酵素(GSTP1)の一塩基多型(SNP)を決定し、末梢神経障害の発症までの期間および重症度との関連を検討した。その結果、ERCC1 C118Tにおいて、C/TおよびT/T genotypeの患者はC/C genotypeの患者に比べグレード1の神経障害発症までの期間が有意に短く(p=0.0162, Wilcoxon test, 図1a)、GSTP1 Ile105Valにおいて、Ile/Ile genotypeの患者はIle/ValおよびVal/Val genotypeの患者と比べ神経障害発症までの期間が有意に短かった(p=0.0321 同, 図1b)。グレード2以上の重篤な末梢神経障害の発症頻度はいずれのSNPにも関連は認めなかった。以上より、ERCC1とGSTP1の遺伝子多型は、オキサリプラチンによる末梢神経障害の発症までの期間と有意な関連がみられ、これらの遺伝子多型は末梢神経障害の予測因子であるとともに、その発症機序に関わっている可能性があることを報告した。

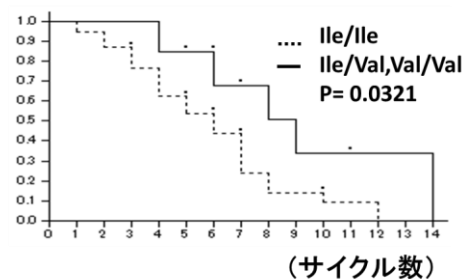
<図1a>

### ERCC1 (C118T, rs11615)



<図1b>

### GSTP1 (Ile105Val, rs1695)



Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 (N=51)

(2) オキサリプラチンと末梢神経障害の遺伝的背景について、学会発表や医学雑誌を通じて情報発信を行った。主要文献(Lancet Oncology, Review: Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics)中にも引用されている(Cavaletti et al, 2011)。

(3) 韓国人データからオキサリプラチンによ

る末梢神経障害の発現予測因子となる SNP が全ゲノム解析の手法 (GWAS) を用いて報告された (Won et al, 2011)。日本人データとして当院での対象患者 70 名について解析を行い、一部の SNP では同様の結果を得た (rs843748 (ACYP2) p= 0.0056、rs17140129 (FARS2) p= 0.072, 表 1)。多変量解析にて、非糖尿病患者では糖尿病患者に比べ有意に重度の末梢神経障害を発症する頻度が高かった (p = 0.030, 表 2)。その他の患者の背景因子 (性別、年齢、PS、病期) と末梢神経障害の重症度との間に関連は認められなかった。このことは、治療開始時にすでに糖尿病による神経障害がある患者は除外されていた可能性があること、あるいは潜在的な神経障害のために末梢神経障害の自覚症状が乏しかった可能性が考察された。今後、精度の高い末梢神経障害の予測因子が同定されれば、末梢神経障害発症のリスクの高い患者ではオキサリプラチンを避けて治療を行う、あるいは慎重にモニタリングを行うなど、個別化医療の進展に寄与すると考えられる。

<表 1> Results of univariate analysis

Genes	SNPs	Genotype No. of Patients (%)	Severe OXCPN		P	
			No	Yes		
SNPs examined in the Korean study						
TAC1	rs10486003	CC	48 (68.6)	33	15	0.962
		CT/TT	22 (31.4)	15	7	
FOX1, GMDS	rs2338	GG	38 (54.3)	24	14	0.288
		GA/AA	32 (45.7)	24	8	
ITGA1, PELO	rs830884	TT	19 (27.1)	14	5	0.574
		CT/CC	51 (72.9)	34	17	
ACYP2, TSPYL6	rs843748	GG	49 (70)	37	12	0.056
		AG/AA	21 (30)	11	10	
DLEU7	rs797519	GG	43 (61.4)	31	12	0.423
		CC/CG	27 (38.6)	17	10	
BTG4, POU2AF1	rs4936453	TT	30 (42.9)	22	8	0.457
		GT/GG	40 (57.1)	26	14	
CAMK2N1	rs12023000	AA	43 (61.4)	30	13	0.786
		AG/GG	27 (38.6)	18	9	
FARS2, LYRM4	rs17140129	AA	59 (84.3)	43	16	0.072
		AG/GG	11 (15.7)	5	6	
	rs6924717	CC	59 (84.3)	43	16	0.072
		CT/TT	11 (15.7)	5	6	
SNPs examined in the previous study						
ERCC1	rs11615	CC	37 (52.9)	28	9	0.175
		CT/TT	33 (47.1)	20	13	
	rs3212986	CC	48 (68.6)	35	13	0.247
		CA/AA	22 (31.4)	13	9	
GSTP1	rs1695	AA	51 (72.9)	34	17	0.574
		AG/GG	19 (27.1)	14	5	

<表 2> Results of multiple logistic regression analysis

	Odds Ratio	95% Confidence interval	P
Diabetes mellitus	14.1	1.3 -166.7	0.030
rs17140129 G allele (GA/ GG)	6.5	1.2 - 35.7	0.034
rs843748 A allele (GA/ AA)	2.6	0.8 - 8.3	0.109

Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 (N=70)  
 (4) 最終年度はオキサリプラチン以外のがん薬物療法と有害事象との関連についても検討した。慢性骨髄性白血病の新規抗がん薬であるニロチニブと UGT1A1 遺伝子の SNP が薬物代謝の面から有害事象との関連が示唆され、学会発表を行い、論文投稿し掲載確定している。

### 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 8 件)

① Takashi Shibata, Yosuke Minami, Ayako Mitsuma, Sachi Morita, Megumi Inoue, Tomoya Shimokata, Mihoko Sugishita, Tomoyo Oguri, Tomoki Naoe, Yuichi Ando Association between severe toxicity of nilotinib and UGT1A1 polymorphisms in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. International Journal of Clinical Oncology (in press) 2013, DOI: 10.1007/s10147-013-0562-5 査読有

② Tomoyo Oguri, Ayako Mitsuma, Megumi Inada-Inoue, Sachi Morita, Takashi Shibata, Tomoya Shimokata, Mihoko Sugishita, Goro Nakayama, Keisuke Uehara, Yoshinori Hasegawa, Yuichi Ando Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer. Int J Clin Pharmacol Ther. 51:475-481, 2013 査読有

③ 満間綾子、安藤雄一  
 特集：癌化学療法に伴う神経障害性疼痛－最近の研究動向  
 臨床現場からの情報発信：「オキサリプラチンによる末梢神経障害の遺伝的背景」 p62-65  
 「日本薬理学会誌」金芳堂 vol.141 No.2

2013 査読無

④

満間綾子、安藤雄一

がん化学療法における pharmacogenomics 研究の現状と問題点 p106-114  
「血液内科」科学評論社 vol.64 No.1 2012  
査読無

⑤

Megumi Inada, Mitsuo Sato, Sachi Morita, Koichi Kitagawa, Kenji Kawada, Ayako Mitsuma, Masataka Sawaki, Ken-ichi Fujita, Yuichi Ando

Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. Int J Clin Pharmacol Ther 48:729-734, 2010 査読有

⑥

満間綾子、安藤雄一

特集 PK-PD と PGx の最前線  
「がん分子標的薬の PK-PD と PGx」 p39-46  
「月刊薬事」(株)じほう 2010 vol.52 No.4  
査読無

[学会発表] (計 7 件)

①

柴田剛志, 満間綾子, 南陽介, 森田佐知, 井上めぐみ, 小栗知世, 下方智也, 杉下美保子, 直江知樹, 安藤雄一  
慢性骨髄性白血病におけるニロチニブの副作用と UGT1A1 遺伝子多型に関する研究  
第 50 回日本癌治療学会学術集会. 2012 年 10 月 25-27 日 横浜

②

小栗 知世, 森田 佐知, 柴田 剛志, 井上めぐみ, 下方 智也, 満間 綾子, 安藤 雄一  
進行大腸癌患者に対するオキサリプラチン治療による慢性末梢神経障害と薬理ゲノム学  
第 71 回日本癌学会学術総会. 2012 年 9 月 19-21 日 札幌

③

Ayako Mitsuma, Tomoyo Oguri, Megumi Inada, Yuichi Ando

Peripheral neuropathy induced by oxaliplatin is associated with genetic polymorphisms  
22nd Meeting of the European Neurological Society. June 9 - 12, 2012, Prague, Czech Republic

④

安藤雄一

オキサリプラチンによる末梢神経障害の遺伝的背景. 癌化学療法に伴う神経障害性疼痛—最近の研究動向 (シンポジウム、英語). 第 85 回日本薬理学会年会. 2012 年 3 月 14-16 日 京都

⑤

満間綾子, 稲田 めぐみ, 柴田 剛志, 森田 佐知, 下方 智也, 杉下 美保子, 村崎 由佳, 安藤 雄一

進行大腸がん患者における mFOLFOX6 療法の有害事象と遺伝子多型の検討  
第 32 回日本臨床薬理学会年会. 2011 年 12 月 1 日 浜松

[図書] (計 6 件)

①

満間綾子, 安藤雄一他

がん診療のサポーターケアガイド 起こりうる症状・有害事象へのトータルマネジメント. 安藤雄一編, 文光堂, 2010, 247

②

満間綾子, 安藤雄一

バクリタキセル. 抗悪性腫瘍薬コンサルトブック. (南博信編), 南江堂, 2010, p243-248

6. 研究組織

(1) 研究代表者

満間 綾子 (MITSUMA AYAKO )  
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号: 10467326

(2) 研究分担者

安藤 雄一 (ANDO YUICHI )  
名古屋大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号: 10360083

(3) 連携研究者なし