

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号： 11401
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2023 ~ 2023
課題番号： 23H05274
研究課題名 食道がんにおけるALDH2遺伝子多型に基づいた治療戦略の確立

研究代表者

藤田 一馬 (Fujita, Kazuma)

秋田大学・医学部附属病院・薬剤主任

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 440,000 円

研究成果の概要：Cisplatin+5-FU(FP)療法が施行された食道がん患者を対象として、治療効果およびCisplatin誘発性の腎障害にAldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671遺伝子多型が及ぼす影響を明らかにすることを目的に本研究を実施した。その結果、ALDH2 rs671遺伝子多型はCisplatin誘発性の腎障害および治療効果に影響を及ぼさないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671遺伝子多型における変異型保有者は、飲酒によって発生するアセトアルデヒドの代謝活性低下が原因となり、食道がんの発がんリスク因子であることが明らかにされている。本研究の結果より、発がんのリスク因子であるALDH2 rs671遺伝子多型は、治療成績およびキードラッグであるCisplatinの腎障害の発現に影響を及ぼさないことが示唆された。これらの結果は、rs671遺伝子多型変異型保有者の食道がん患者に対する治療を行う上で、有益な情報になり得ると考える。

研究分野： がん化学療法

キーワード： シスプラチン ALDH2 腎障害

1. 研究の目的

Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671 遺伝子多型における変異型保有者は、飲酒によって発生するアセトアルデヒドの代謝活性低下が原因となり、食道がんの発がんリスク因子であることが知られている。白金製剤であるシスプラチン(CDDP)は、食道がん患者に対してさまざまな病期で使用されるキートラッグである。CDDPの抗腫瘍効果の機序には活性酸素(reactive oxygen species 以下 ROS)が関与し、さらに尿細管上皮細胞内における ROS の発生は腎毒性を誘発することが明らかにされている。ALDH2 は ROS を不活性化作用を有するが、in vitro の研究結果より ALDH2 rs671 遺伝子多型の変異型は、CDDP により発生する ROS の不活性化作用が低下することで、ROS を増加させることが報告されている。しかし、CDDP が投与されたがん患者の治療効果および CDDP 誘発の腎障害に ALDH2 rs671 遺伝子多型が及ぼす影響については検討されていない。さらに、食道がんの発がんリスク因子である ALDH2 rs671 遺伝子多型が、治療後の予後に及ぼす影響も検討されていない。

本研究は、ALDH2 rs671 遺伝子多型が治療を受けた食道がん患者の予後に及ぼす影響を検討し、さらに CDDP の投与により腎障害を発症した食道がん患者と ALDH2 rs671 遺伝子多型の関連を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

方法

シスプラチン + 5-FU(FP)療法が施行された食道がん患者 154 名を対象として本研究を実施した。腎障害は、初回 FP 療法施行時における Grade1 以上の血清クレアチニン上昇と定義した。さらに、術前化学/化学放射線療法が施行された 113 名を対象とし、生存期間および無病生存期間との関連性を解析した。ALDH2 rs671 遺伝子多型は、PCR-RFLP 法を用いて解析した。

結果

Grade1 以上の血清クレアチニン上昇の発現を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析の結果、マグネシウム併用の有無および化学療法前の血清クレアチニン値に有意差がみられた (それぞれ $P = 0.006$ および 0.004)。多変量解析の結果、同じくマグネシウム併用の有無および化学療法前の血清クレアチニン値に有意差がみられた (それぞれ $P = 0.005$ および 0.020)。一方、ALDH2 rs671 遺伝子多型との関連はみられなかった。

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% confidence interval	P-value	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
ALDH2 rs671G>A	G/G	G/G vs G/A+A/A	0.846	0.408-1.753	0.652	
Age	68 ≥	68 ≥ vs < 68	1.807	0.886-3.685	0.103	
Gender	Male	Male vs Female	1.424	0.516-3.930	0.495	
Cisplatin dose (mg)	120 ≥	120 ≥ vs < 120	0.857	0.428-1.715	0.857	
PPI	Without	With vs Without	0.724	0.365-1.436	0.355	
Mg	Without	With vs Without	3.739	1.454-9.615	0.006*	3.928 1.498-10.301 0.005*
Baseline Scr(mg/dL)	0.68 ≥	0.68 ≥ vs < 0.68	2.859	1.403-5.827	0.004*	2.360 1.142-4.879 0.020*
Albumin (g/dL)	< 3.8	3.8 ≥ vs < 3.8	1.175	0.593-2.329	0.644	

結果

術前化学/化学放射線療法施行後の全生存期間および無病生存期間と ALDH2 rs671 遺伝子多型との関連を比較した結果、有意差はみられなかった (それぞれ $P = 0.626$ および 0.921)。

結論

本研究結果より、ALDH2 rs671 遺伝子多型は食道がん治療を受けた患者の予後に影響はなく、さらに CDDP 誘発性の腎障害の発現にも影響しないと考える。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujita Kazuma, Taguchi Daiki, Fukuda Koji, Yoshida Taichi, Shimazu Kazuhiro, Shinozaki Hanae, Shibata Hiroyuki, Miura Masatomo	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between albumin?bilirubin grade and plasma trough concentrations of regorafenib and its metabolites M-2 and M-5 at steady-state in Japanese patients	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10637-024-01429-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara Yoshiro, Kouro Taku, Motoyama Satoru, Miura Masatomo, Fujita Kazuma, Igarashi Yuka, Higashijima Naoko, Matsuo Norikazu, Himuro Hidetomo, Wei Feifei, Horaguchi Shun, Tsuji Kayoko, Mano Yasunobu, Komahashi Mitsuru, Saito Haruhiro, Azuma Koichi, Sasada Tetsuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Circulating IL-6 and not its circulating signaling components sIL-6R and sgp130 demonstrate clinical significance in NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2023.1324898	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------