

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	食道癌 DCF 療法による重篤な骨髄抑制の発現と腫瘍縮小効果に影響する薬物応答性遺伝子多型の探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
	研究分担者	所属・職名	国立がん研究センター東病院 薬剤部・外部研究員	氏名	野村 久祥
		所属・職名	国立がん研究センター東病院 消化管内科・部長	氏名	小島 隆嗣
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹

講演題目	食道癌 DCF 療法による重篤な骨髄抑制の発現と腫瘍縮小効果に影響する薬物応答性遺伝子多型の探索
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【背景・目的】 食道がんに対するドセタキセル (70 mg/m²)、シスプラチン (70 mg/m²)、5-フルオロウラシル (750 mg/m²) の併用 (以下、DCF) 療法は、高い奏効率を示す一方、重篤な好中球減少を高頻度に認める。好中球減少症の発現と生存期間延長や高い組織学的反応との関連が報告されており、DCF 療法においても腫瘍縮小効果と関連する可能性がある。また、癌細胞は DNA 除去修復によって損傷を除去することでシスプラチンへの耐性を示すとされており、DNA 修復機構に関与する遺伝子多型が、プラチナベースの化学療法への応答性に関与することが示唆されている。本研究では食道がんに対する術前 DCF 療法の腫瘍縮小効果に影響を及ぼす遺伝子多型を探索することを目的とした。</p> <p>【方法】 2011 年 7 月から 2016 年 1 月の期間中に国立がん研究センター東病院において食道癌に対する術前 DCF 療法が施行された患者のうち、「国立がん研究センター受診者を対象にした、がん等の疾患克服の研究基盤としてのバイオリソースバンク・データベースの構築」試験の同意取得が得られ、バイオバンクに試料が保管されている症例のうち、測定可能病変を有する 56 例を対象とした。対象となる抗がん薬の薬物動態・薬物感受性に関与する全 20 種類の遺伝子多型を解析し、単変量ロジスティック回帰分析を用いて遺伝子多型と初回投与後の腫瘍縮小効果との関連を評価した。P < 0.05 となった遺伝子多型に加えて、治療効果に影響することが報告されている因子を組み込んだ多変量ロジスティック回帰分析を行い、調整オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。</p> <p>【結果】 初回治療後の効果判定は CR 0 名、PR 20 名、SD 31 名、PD 5 名であった。Grade 3 以上の好中球減少の発現に影響することが報告されている薬物動態関連の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連は認められなかったが、単変量解析の結果 <i>XRCC3 rs17997944</i> が唯一、腫瘍縮小に影響する因子として抽出された (P = 0.033)。T 因子 (T1-T2 vs. T3)、腫瘍部位 (上部 vs. 中部・下部) を加えた多変量解析においても <i>XRCC3 rs1799794</i>: AA が腫瘍縮小効果に影響する因子であることが示された (OR, 0.243; 95%CI, 0.065-0.914, P = 0.036)。</p> <p>【結論】 本研究により、相同組換えによる DNA 修復に関与する <i>XRCC3</i> 遺伝子多型が DCF 療法による腫瘍縮小効果に影響を与える遺伝的因子であることが示唆された。</p>