

泌尿器がんにおける新規分子マーカーとしての 遺伝子多型の臨床応用*

土 谷 順 彦

秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座

(平成 26 年 5 月 19 日掲載決定)

Clinical application of genetic polymorphisms as novel molecular markers for urological cancers

Norihiko Tsuchiya

Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita 010-8543, Japan

Key words : genetic polymorphism, molecular marker, urological cancer

はじめに

現代の医療における標準治療は大規模集団における臨床試験によって導き出された平均的な結果に基づいて構築されてきた。しかし、当然のことながら標準治療に対する反応は個々の症例によって異なるため、標準治療によって恩恵を享受できない症例や逆に不利益を被る症例が一定の割合で存在する。将来の医療においては、個々の症例における治療反応性を事前に予測することによって治療を最適化すること、すなわち個別化医療 (personalized medicine) の提供が重要な問題となる。近年の分子生物学的技術の進歩によって、個体の特徴を決定する要因が次第に明らかにされつつあり、そのひとつが遺伝子多型と呼ばれるゲノムの多様性である。遺伝子多型は様々な疾病に対する感受性 (易罹患性) や治療に対する反応性などの個体差を予測できると目されており、これまで我々は遺伝子多型を用いた泌尿器がんの予後や治療反応性ならびに有害事象の予測に関する研究を行ってきた。本稿では個別

化医療に向けた新規分子マーカーとしての遺伝子多型の臨床応用の可能性について概説する。

1. 遺伝子多型

ヒトゲノムプロジェクトによって個人間における塩基配列の違いがゲノム全体の約 0.1% に認められることが明らかにされた。この差異は遺伝子多型と言われ、個体の外的な特徴のみならず疾病や薬剤に対する感受性や応答性の違いといった各個人が生まれつきもっている多様性も説明可能と考えられている。遺伝子多型には大きく分けて、① 一塩基置換多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP), ② 挿入 / 欠失多型 (insertion/deletion polymorphism), ③ 反復多型 (repeat polymorphism) の 3 種類の多型がある。特に SNP は約 1,000 塩基に 1 個の割合でゲノム全体に比較的均等に存在し、遺伝的背景を個別化するのに最適なマーカーである。最近では、複数検体の数十万個の SNP が同時に解析可能なアレイ技術が開発され、膨大な数の遺伝子多型を迅速に解析できるようになってきた。

2. 前立腺がんと遺伝子多型

本邦における前立腺がんの罹患率ならびに死亡率は依然として増加の一途をたどっている。がんの発症に

Correspondence : Norihiko Tsuchiya, M.D.
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel : 81-18-884-6156
Fax : 81-18-836-2619
E-mail : tsuchiya@med.akita-u.ac.jp
*平成 26 年 2 月 10 日秋田医学会学術受賞記念講演

は、遺伝的要因と環境、そしてそれらの相互作用 (gene-environment interaction) が関与していると考えられており、前立腺がんは遺伝的要因の占める割合が高いがんの一つとされている¹⁾。がんを含む腫瘍性疾患においては von Hippel-Lindau 病や網膜芽細胞種、遺伝性乳がんなど特定の原因遺伝子が同定されているものがあるが、ほとんどのがんについてはその原因を単一の遺伝子のみで説明することはできない。前立腺がんの発症に関わる遺伝子に関しては、家族性前立腺がんの家系解析からいくつかの候補遺伝子が報告されているが、実際には前立腺がんの発症に関与しているものはごくわずかである。一方、散発性前立腺がんでは浸透性の高い遺伝子の存在は疑問視されており、多くの浸透性の低い遺伝子 (low penetrant gene) が関与しているとの仮説が立てられている。遺伝子多型は、がんや宿主 (患者) の内因環境を規定したり、外的環境を通じて宿主またはがんに作用すること、すなわち遺伝子-環境相互作用 (gene-environment interaction) が発症や進行に関与していると考えられており、SNP を標的とした大規模な関連解析によって前立腺がんの発症にかかわる候補遺伝子の同定に大きな期待が集まった。しかし、これらの研究によっていくつかの候補遺伝子や領域が同定されたものの、未だその生物学的意義に関する詳細は不明なままであり、臨床的な有用性に関する検証もなされていない。今後の遺伝子多型研究に対しては、がんの発症に関与する遺伝子の探索のみならず、がんの進展や予後との関連性、薬剤に対する感受性の予測や創薬分野への応用など臨床に直結する研究として期待が寄せられている。

3. 転移性前立腺がんの予後予測マーカーとしての遺伝子多型

近年、遺伝子多型ががんの発症のみならずがん治療に対する反応性やがんの予後に関与している可能性が報告されている。初診時転移を有する前立腺がんの予後は症例により大きく異なり、予測マーカーとして、治療前前立腺特異抗原 (PSA)、ヘモグロビン (Hb) 値、アルカリフォスファターゼ (ALP) 値、EOD (extent of disease)、病理組織学的因子などをはじめとするさまざまな予後予測因子が提唱されてきた。一方、がんの進展や治療に対する反応は環境や遺伝的素因によっても規定されると推測される。すなわち、ホルモン療法や内分泌療法、放射線療法に対する感受性や腫瘍を

取り巻く微小環境の差異によるがんの進行度合いの違いが遺伝子多型によって説明される可能性がある。初診時転移を有する前立腺がんは標準治療として比較的画一的な内分泌治療の対象とされてきたため、がんの予後に関与する遺伝子多型マーカーを検索するための良い臨床モデルであると考えられた。このようなモデルから得られた予後予測マーカーは、根治療法の再発性前立腺がんにも応用できる可能性があり、治療計画や経過観察における個別化医療を進める上で重要な情報を提供するものと期待される。がん関連遺伝子を同定するためには、数百から数千人を対象とした関連解析によって検討する。探索する対象の遺伝子多型は数が多いほど取りこぼしは少なくなる一方、候補を絞り込むために非常に煩雑な統計学的手法を用いる必要がある。

(1) 転移性前立腺がんの予後に関与する前立腺がん関連遺伝子多型の探索

我々は、まず前立腺がんの発症への関与が報告されている遺伝子多型を対象として、これらの予後に対する影響を検討した²⁾。初診時骨転移を有する前立腺がん患者 111 例を対象として、これまで前立腺がんとの関連が報告されている 13 個の遺伝子、すなわち cyclin D1、インスリン様増殖因子 (IGF-1)、IGF 結合蛋白 3 (IGFBP3)、PSA、上皮成長因子 (EGF)、EGF 受容体 (Her2/neu)、vitamin D receptor、シトクローム P450 17 (CYP17)、テストステロン 5 α 還元酵素 (SRD5A2)、CYP11A1、androgen receptor、形質転換成長因子- β 1 (TGF- β 1)、CYP19 についてがん特異的生存との関連を検討した。その結果、13 個の遺伝子多型のうち IGF-1 の長いアレル (19 回以上の [CA] 反復) ならびに CYP19 の長いアレル (8 回以上の [TTTA] 反復) を有する患者のがん特異的死亡率が有意に高いという結果が得られた (それぞれ $P=0.016$, $P=0.025$) (図 1)。IGF-1 と CYP19 多型の組み合わせにより 4 群に分けた検討では、IGF-1 と CYP19 の両多型において長いアレルを有する患者は、他の 3 群と比較して有意に生存期間が短かった ($P=0.002$) (図 2)。多変量解析においても IGF-1 の長いアレルならびに CYP19 の長いアレルは独立した予後規定因子であり、それぞれの遺伝子型を有する症例ならびに両者を有する症例は他と比較してがん死のリスクが高まることが示された (それぞれ 2.012 倍, 1.976 倍, 2.570 倍) (表 1)。

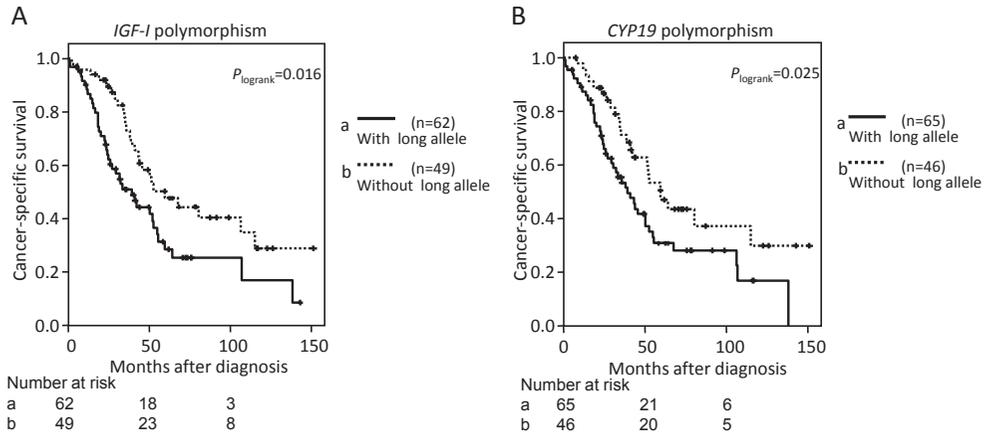


図1. A: IGF-1 遺伝子多型 (CA 反復多型) の長いアレル (18 回を超える) を持つ患者と持たない患者のがん特異的生存期間. B: CYP19 遺伝子多型 (TTTA 反復多型) の長いアレル (7 回を超える) を持つ患者と持たない患者のがん特異的生存期間.

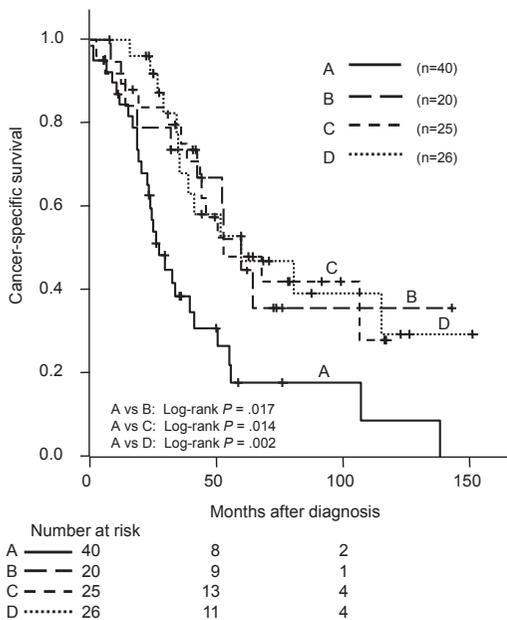


図2. IGF-1 遺伝子多型 (CA 反復多型) と CYP19 遺伝子多型 (TTTA 反復多型) の遺伝子型を 4 群に分類した際のがん特異的生存期間. A: 両方の遺伝子多型の長いアレルを持つ. B: IGF-1 遺伝子多型のみ長いアレルを持つ. C: CYP19 遺伝子多型のみ長いアレルを持つ. D: いずれの遺伝子多型の長いアレルも持たない.

IGF-1 は細胞の増殖や分化そしてアポトーシスに関与している重要な増殖因子の一つであり, IGF-1 遺伝子のプロモーター領域に存在する CA 反復多型は血中 IGF-1 濃度との関連性が報告されている³⁾. 本多型はアンドロゲン非依存性細胞増殖の機構を介して転移性前立腺がんの予後に関与している可能性がある. 一方, CYP19 遺伝子のイントロン 4 には TTTA 反復多型が存在し, 長いアレルを有する女性はより高い CYP19 活性を示すことが知られている⁴⁾. 我々の結果は CYP19 多型が性ホルモン代謝に影響を与えることによって前立腺がんの予後を規定している可能性がある.

本研究において, IGF-1 と CYP19 多型は転移性前立腺がんの予後予測因子となりうることが示唆され, 前立腺がんの治療や経過観察時における個別化を進める上で重要な情報を提供するものと期待される.

(2) 転移性前立腺がんの予後と IGF-1 遺伝子多型のハプロタイプとの関連

前述の研究結果から IGF-1 の遺伝子多型が転移性前立腺がんの予後に影響を与える可能性が示唆された. 進行性前立腺がんでは, 内分泌療法抵抗性の獲得が治療上の大きな問題となっており, IGF-1 やインターロイキン 6 (IL-6) などの増殖因子やサイトカインにアンドロゲン受容体とのクロストークを介した細胞増殖ががんの進展に大きな役割を果たしていること

(8)

泌尿器がんにおける遺伝子多型

表 1. 転移性前立腺癌患者のがん特異的生存を予測する因子の解析 — IGF-1, CYP19 遺伝子多型 (Cox 比例ハザードモデル)

因子	分類	がん特異的生存		
		HR	95% CI	P
<i>model A</i>				
PSA (ng/ml)	>260 vs ≤260	1.923	1.043-3.544	0.036
HGB (g/dl)	低値 vs 正常	2.833	1.488-5.405	0.002
ALP (IU)	高値 vs 正常	1.962	1.091-3.529	0.024
IGF-1	長いアレルあり vs なし	2.012	1.120-3.623	0.019
CYP19	長いアレルあり vs なし	1.976	1.086-3.595	0.026
<i>model B</i>				
PSA (ng/ml)	>260 vs ≤260	1.765	0.966-3.225	0.064
HGB (g/dl)	低値 vs 正常	2.725	1.439-5.155	0.002
ALP (IU)	高値 vs 正常	2.072	1.156-3.712	0.014
IGF-1 と CYP19 の組み合わせ	両多型ともに長いアレルあり vs なし	2.570	1.436-4.597	0.001

が示唆されている⁵⁾。血中 IGF-1 濃度は遺伝性を有しているとされており、IGF-1 濃度が高値の個体は前立腺がんや乳がん、大腸がんなどの悪性腫瘍を発症しやすいことが報告されている⁶⁻⁸⁾。最近、IGF-1 遺伝子には多くの SNP があることが知られるようになり、これまでのハプロタイプ解析から 3-4 個の連鎖不均衡 (linkage disequilibrium; LD) ブロックが存在することが明らかになった。特に、LD ブロック 3 と呼ばれる領域は血中 IGF-1 濃度やがんのリスクに関連する新たな遺伝マーカーを含むと目されている⁹⁾。我々は、先の研究で検討した反復多型以外の SNP とハプロタイプに注目し、転移性前立腺がんの予後との関連と予後予測マーカーとしての有用性を検討した¹⁰⁾。

初診時骨転移を有する前立腺がん患者 215 例を対象とし、LD ブロック 1 の CA 反復多型、LD ブロック 2 の rs12423791、そして LD ブロック 3 に存在する rs6220、rs7136446 の 4 多型を解析した。さらに、rs6220 と rs7136446 の遺伝子型から LD ブロック 3 のハプロタイプを expectation-maximization アルゴリズムを用いて推定した。生存解析の結果、がん特異的生存期間は CA 反復多型の 19 反復アレル、rs12423791 の C アレル、rs6220 の C アレルを持つ患者で有意に短かった (それぞれ $P=0.013$, 0.014 , 0.014)。また、C-T ハプロタイプを有する患者は有意にがん特異的生存期間が短かった ($P=0.0003$)。CA 反復多型の 19 反復アレル、rs12423791 の C アレル、LD ブロック 3 の

C-T ハプロタイプをリスク因子とすると、3 つのリスク因子を全て有する患者はその他の患者と比較して有意に生存期間が短かった ($P=0.0003$) (表 2)。多変量解析では、CA 反復多型の 19 反復アレル、rs12423791 の C アレル、LD ブロック 3 の C-T ハプロタイプはいずれも独立した予後予測因子であったが、LD ブロック 3 の C-T ハプロタイプが最も良く予後を反映していた (表 2)。

これらの遺伝子多型やハプロタイプが前立腺がんの予後に関与する機序に関しては、本研究では明らかにされておらず、今後の検討が必要である。本研究で検討した遺伝子多型は全て IGF-1 遺伝子の非翻訳領域に存在するため、IGF-1 の発現の調節に関与していることが示唆され、IGF-1 による細胞増殖やアポトーシスまたは骨芽細胞における作用を介して、内分泌療法に対する抵抗性の獲得や骨転移の進行に関与していると推測される。

(3) CYP19 遺伝子多型が進行性前立腺がんの予後に影響を与える機序

CYP19 はアンドロゲンをエストロゲンに変化する酵素、アロマターゼをコードする遺伝子であり、体内における性ホルモン環境を調節していると考えられている¹¹⁾。CYP19 には先に検討された TTTA 反復多型の他に、血中のエストロゲンや CYP19 阻害剤の臨床効果、多嚢胞性卵巣症候群における CYP19 活性に影

表2. 転移性前立腺癌患者のがん特異的生存を予測する因子の解析 — IGF-1 遺伝子 LD ブロック 3 ハプロタイプ (Cox 比例ハザードモデル)

因子	分類	HR	95% CI	P
モデル 1				
Age (yrs)	≥ 72 vs. < 72	0.919	0.554-1.526	0.745
Gleason score	≥ 9 vs. < 9	1.766	1.052-2.966	0.031
PSA (ng/mL)	≥ 265 vs. < 265	0.932	0.496-1.749	0.826
HGB (g/dL)	< 11.5 vs. ≥ 11.5	2.012	0.968-4.180	0.061
ALP (IU/L)	≥ 350 vs. < 350	2.598	1.483-4.551	0.0008
LDH (IU/L)	≥ 500 vs. < 500	1.836	0.977-3.448	0.059
LD ブロック 3 (ハプロタイプ)	C-T (+) vs. C-T (-)	2.619	1.559-4.399	0.0003
モデル 2				
Gleason score	≥ 9 vs. < 9	1.709	1.054-2.771	0.030
HGB (g/dL)	< 11.5 vs. ≥ 11.5	2.082	1.113-3.897	0.022
ALP (IU/L)	≥ 350 vs. < 350	2.819	1.695-4.689	0.00007
LD ブロック 3 (ハプロタイプ)	C-T (+) vs. C-T (-)	2.626	1.603-4.305	0.0001

響を与えるいくつかの SNP が報告されている¹²⁻¹⁴⁾. 我々は、それらの CYP19 遺伝多型 (rs2470152, rs10459592, rs4775936) が体内の性ホルモン環境に与える影響とその機序に関する検討を行い、進行性前立腺がんの予後に影響を与える機序の解明を試みた¹⁵⁾.

CYP19 SNP が前立腺がんリスクに与える影響を検討するために、330 例の前立腺がん患者と 354 例の非がん患者について前述の SNP をジェノタイピングし、ハプロタイプ解析を行った。また、CYP19 遺伝子多型が血中の性ホルモンに与える影響を検討するために、164 名の健常人の血清中のアンドロステジオン (ASD)、テストステロン (TS)、エストロン (E1)、エストラジオール (E2) を測定した。さらに、166 例の進行性前立腺がん患者について SNP 解析を行い、がん特異的生存との関連を検討した。T-A-G (rs2470152-rs10459592-rs4775936) ハプロタイプは前立腺がんリスクの上昇と有意に関連していた ($P=0.001$) のに対し、C-C-A ハプロタイプは有意にリスクの低下に関連していた ($P=0.016$)。血中 E1/ASD 比は rs2470152, rs10459592, rs4775936 のそれぞれ C, C, A アレルの保有数と正の相関を認めた (それぞれ $P=0.025, 9.55 \times 10^{-4}, 6.23 \times 10^{-5}$) が、E2/TS 比との関連は認められなかった (図 3)。CYP19 遺伝子のエクソン I.6 と PII のプロモーターの上流に存在する rs10459592, rs4775936 について、そのハプロタイプが CYP19 の転写活性に与える影響をプロモーター

アッセイにより検討したところ、A-G ハプロタイプは C-A ハプロタイプと比較して有意に転写活性が高かった ($P=3.33 \times 10^{-3}$) (図 4)。また、rs4775936 の A アレルを有する転移性前立腺がん患者はがん特異的生存期間が有意に短かった ($P=0.040$)。

CYP19 遺伝子多型である rs2470152, rs10459592, rs4775936 は CYP19 のプロモーター活性を変化させることによってその発現に影響を及ぼし、血中または組織中のアロマトラーゼを介して体内の性ホルモン環境に影響を与えていることが示唆された。これらが CYP19 遺伝子多型が前立腺がんリスクならびに転移性前立腺がんの予後に関与する機序の一つと考えられた。

(4) がん関連遺伝子多型パネルによる進行性前立腺がんの予後予測マーカーの探索

従来の遺伝子多型研究では、ある特定の遺伝子を仮定して検討する仮説検証的研究の手法がとられてきた。この方法は効率的である一方、新たな候補遺伝子が発見されにくいというデメリットがある。これに対して探索的研究は、多数の対象の中から特定の遺伝子を探索するため膨大な時間と労力を必要としてきたが、最近のアレイ技術の進歩により短時間に多くの検体の情報が得られるようになってきた。我々は、次に SNP アレイを用いて探索的研究を行い、仮説検証的研究では得られなかった新たな標的の同定を試みた¹⁶⁾。

(10)

泌尿器がんにおける遺伝子多型

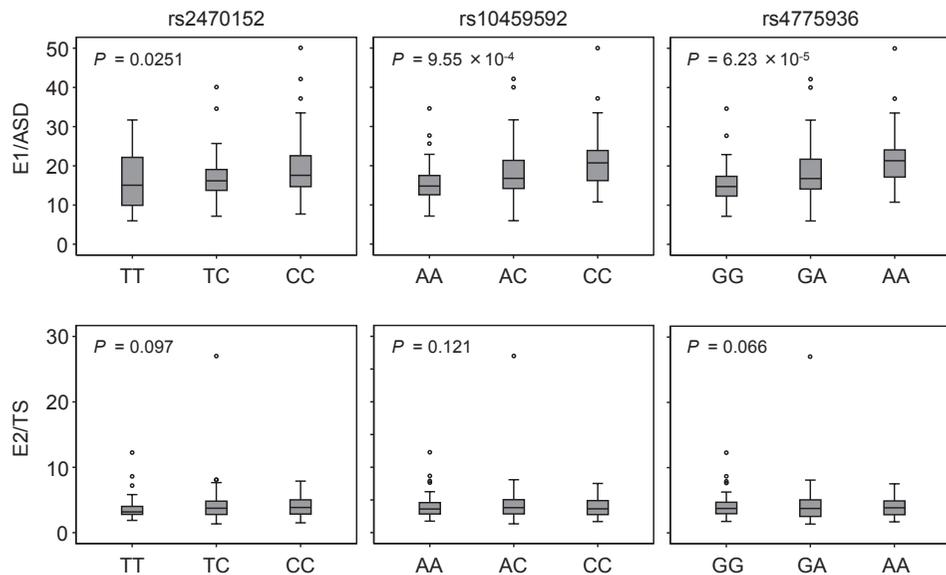


図3. rs2470152, rs1045952, rs4775936 の遺伝子型別の血中 E1/ASD 比と E2/TS 比.

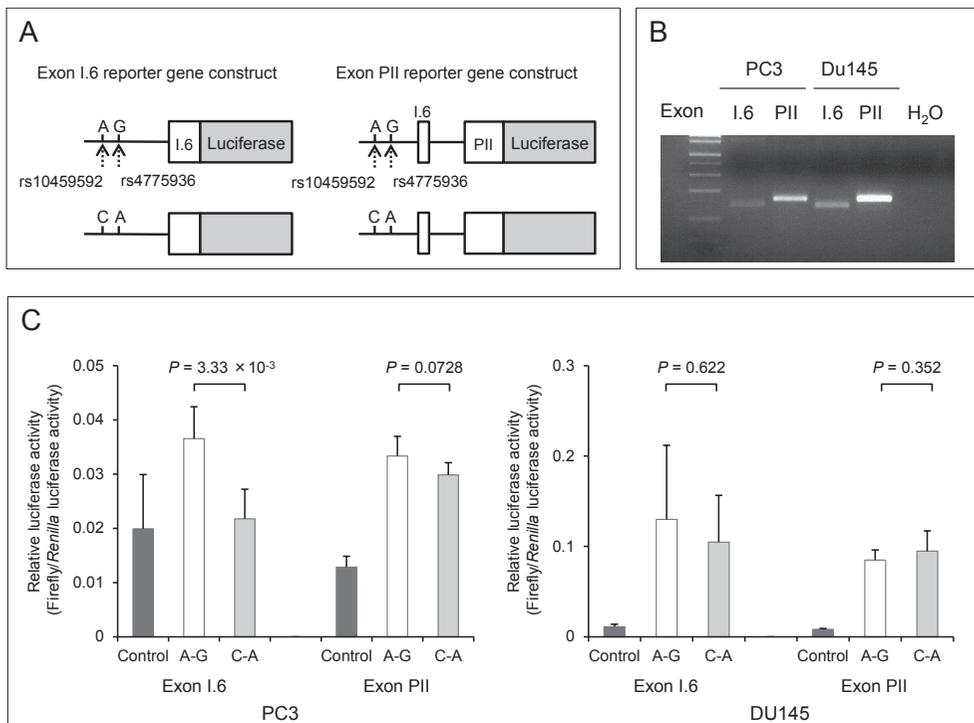


図4. A: レポーターアッセイに用いたベクターの構造. B: 前立腺がん細胞株, PC3 と DU145 におけるエクソン I.6 または PII を有する mRNA の発現. C: PC3 と DU145 に対して, rs10459592 と rs4775936 の部位に異なる遺伝子型を有するベクターを導入した際のプロモーター活性.

表3. 骨転移を有する前立腺癌の予後と関連が認められた SNPs

Gene (location, function)	SNP
<i>XRCC4</i> (5p14, DNA strand-break repair)	rs2891980
	rs1805377
<i>PMS1</i> (2q31, DNA mismatch repair)	rs256550
	rs256552
	rs256564
	rs256563
<i>GATA3</i> (10p14, Transcription factor)	rs256567
	rs570730
	rs10752126
<i>IL13</i> (5q31, Cytokine)	rs569421
	rs1295686
	rs20541
<i>CASP8</i> (2q33, Apoptosis)	rs2293554
<i>IGF1</i> (12q23, Growth factor)	rs2162679

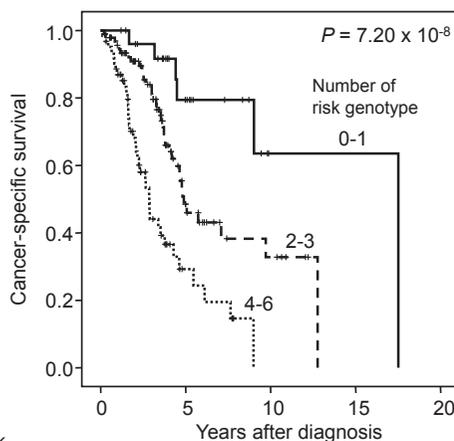
定すると、14個 (*XRCC4*, *PMS1*, *GATA3*, *IL13*, *CASP8*, *IGF1* の6遺伝子) のがん特異的生存に有意に関連するSNPが同定された(表3)。14個のSNPから1遺伝子につき最もハザード比の高いSNPを1個ずつ選り出し、これら6個のSNPを用いてその個数によりがん特異的生存のリスク分類を行った。その結果、生存期間が有意に短い高リスク患者を同定することができた ($P=7.20 \times 10^{-8}$) (図5)。

本研究におけるがん関連SNPアレイ解析により、進行性前立腺がんの生存期間に関連する6個の候補遺伝子が同定された。これらの遺伝子のSNP解析の結果と従来の臨床病理学的なリスク因子を併用することにより、より正確な予後予測とそれに基づく個別化治療につながる可能性がある。

4. がん薬物療法における遺伝子多型

化学療法は、手術療法、放射線療法と並んでがん治療の主軸をなす治療手段の一つであり、年々その重要性は高まっている。最近では様々ながん種に対する分子標的薬の使用頻度が高まり、治療効果の向上とともに患者のQOLを重視した治療が求められている。一方、治療効果や副作用の強さには大きな個体差が存在することが経験的に知られている。特に副作用はQOLを低下させるのみならず、しばしば薬剤の減量や治療の中断を余儀なくされる。副作用発現の個体差が何に起因するかを明らかにし、あらかじめ副作用の発現を予測することが、今後の薬物治療の個別化に向けた課題のひとつである。

薬剤の吸収、代謝、排泄、膜輸送などに関わる蛋白の発現または機能は個体によって異なることが知られ、薬物動態において個体差が生じる機序の一つと考えられる。抗がん剤や分子標的薬に関してもそれぞれの薬剤感受性遺伝子が同定され、治療効果や副作用の個体差との関連が示唆されている¹⁷⁾。一方、薬力学的過程においても薬剤の標的分子の遺伝子多型が関わっている可能性があり、さらに薬物の直接作用以外の要因、例えば組織またはDNAの修復能や薬物に対する免疫応答などの関与も考えられている。すなわち、薬物療法における副作用の発現は、①薬物動態、②薬力学、③間接作用の3つの過程に関わる薬剤感受性遺伝子群や関連遺伝子の遺伝子多型が薬物療法に対する個体差を説明する鍵となりうる。



No. at risk

0-1	27	12	1	1
2-3	96	20	6	0
4-6	62	6	0	0

図5. 6 SNPのリスク遺伝子型の保有数から3つのリスクグループ(低リスク: 0-1個, 中リスク: 2-3個, 高リスク: 4-6個)に分類した際のがん特異的生存期間。

骨転移を有する前立腺がんと診断された188例の患者を対象とした。SNP解析にはイルミナ社製 Cancer SNP panel を用いて、408個のがん関連遺伝子における1421のSNPをタイピングし、log rank法を用いてがん特異的生存期間に関与するSNPをスクリーニングした。False discovery rateのカットオフを30%に設

(1) 遺伝子多型による膀胱がん化学療法の副作用予測

膀胱がんに対する化学療法の副作用と遺伝子多型との関連を検討した報告は少ない。YokomizoらはMVAC療法を施行した46例の尿路上皮がん患者を対象にGSTP1 Ile105Val多型との関連を検討したところ、Valアレルを有する患者で重篤な白血球減少の頻度が有意に高く、G-CSFの投与期間も有意に長かったと報告している¹⁸⁾。

我々は、40例の尿路上皮がん患者を対象として、MVAC療法の副作用と本治療で使用される4種類の抗がん剤（メソトレキセート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン）に関連する4つの薬剤感受性遺伝子多型MTHFR C677T, CYP3A5 A6986G, GSTP1 Ile105Val, ABCB1 C3435Tとの関連について検討した¹⁹⁾。その結果、CYP3A5*3/*3遺伝子型を有する患者は、その他の患者と比較して白血球数のnadirが有意に低く ($P=0.009$)、グレード3以上の重篤な白血球減少をきたす頻度が高かった (図6)。その他の遺伝子多型と白血球減少との間に関連を認められなかった。ビンブラスチンとドキソルビシンを基質とするCYP3A5の遺伝子多型A6986Gはこれらの薬剤による重篤な白血球減少を予測するマーカーとして利用できる可能性がある。

(2) 遺伝子多型による前立腺がん化学療法の副作用予測

ドセタキセル単独またはサリドマイドとの併用療法を施行した73例の前立腺がん患者においてABCB1の3か所の遺伝子多型との関連性を検討し、ABCB1 2677TT-3435TTディプロタイプを有する患者で高度の好中球減少症がみられたとの報告がある²⁰⁾。

我々は、31例の再燃性前立腺がん患者に対して施行されたドセタキセル、カルボプラチン、エストラサイトを併用した化学療法 (DEC療法) における副作用と、遺伝子多型との関連を検討した²¹⁾。DEC療法と関連する薬剤関連遺伝子やDNA修復遺伝子であるMAP4, MAPT, ABCG2, CYP3A5, XRCC1, ABCB1に存在する8個のSNPを解析対象とした。その結果、グレード3以上の白血球減少はABCB1 T3435C多型のTT遺伝子型を有する患者で有意に頻度が高かった ($P=0.036$) (表4)。

(3) 遺伝子多型による腎がん分子標的薬治療の副作用予測

進行性腎がんに対する薬物療法は分子標的薬の登場により劇的に変化した。特に、血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体を標的としたチロシキナーゼ阻害剤は、優れた臨床効果を発揮する一方、多彩でかつ時として重篤な副作用が発現することがある。我が国で初めて腎がんに対する分子標的薬として認可されたソラフェニブは比較的皮疹の発現が高い薬剤であるが、時に重篤な転帰をたどる多形滲出性紅斑の発現頻度は

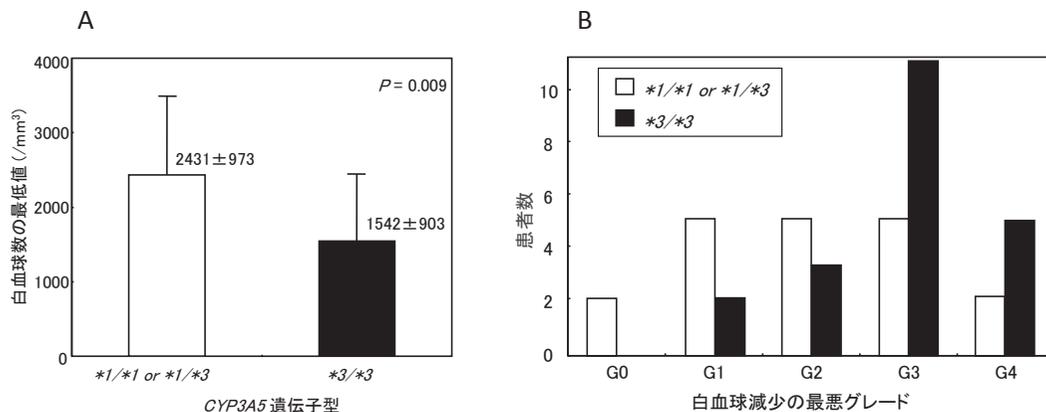


図6. A: CYP3A5の遺伝子多型と治療期間中の白血球最低値. B: CYP3A5の遺伝子多型別の白血球数の最悪グレードの分布.

表4. グレード3以上の白血球減少を予測する遺伝子多型の多変量解析

因子	分類	OR	95% CI	P
年齢	> 68 vs < 68	1.783	0.203-15.625	0.602
MAP4	rs56313601 CT+TT vs CC	1.082	0.133-8.783	0.941
MAPT	rs3744460 CC vs CA+AA	1.007	0.144-7.058	0.994
ABCG2	rs2231137 AA vs AG+GG	2.144	0.036-127.539	0.714
CYP3A5	rs776746 *1/*3+*1/*1 vs *3/*3	1.083	0.067-17.458	0.955
XRCC1-C194T	rs1799782 TT vs CC+CT	4.247	0.172-105.138	0.377
XRCC1-A399G	rs25487 GG vs GA+AA	2.863	0.418-19.622	0.284
ABCB1-C3435T	rs1045642 TT vs CC+CT	32.141	1.253-824.316	0.036
ABCB1-intron	rs7779562 GG vs GC+CC	1.670	0.192-14.537	0.642

表5. ソラフェニブによる重症薬疹と遺伝子多型, HLA タイプとの関連

	HGSR	No HGSR	P
<i>ABCC2</i> -24C>T			0.032
CC	8 (100)	15 (60)	
CT	0 (0)	10 (40)	
HLA			0.049
A*24 (+)	7	12	
A*24 (-)	1	13	

HGSR, 重症薬疹

白人で<0.1%, 日本人で3.7%と報告されていた^{22,23)}. 我々は, 本剤の発売直後から多形滲出性紅斑を高頻度で経験したため, 遺伝学的な因子が重症薬疹の発現に関与しているという仮説を立てて検証を行った²⁴⁾.

対象はソラフェニブを投与された進行性腎がん患者55例で, うち33例に対してHLAタイプ, ソラフェニブの薬剤関連遺伝子である*CYP3A5*, *ABCB1*, *ABCC2*, *UGT1A1*の遺伝子多型について解析し, 重症薬疹の発現との関連を検討した. その結果, 22%と極めて高頻度で重症薬疹が認められ, 初期投与量あるいは体重あたりの投与量が多い症例, 女性が有意に薬疹を発現し易いことが分かった. また, 遺伝学的因子の検討では, *ABCC2*-24C>T多型のCC遺伝子型を有する患者ならびにHLA A*24を有している患者において有意に重症薬疹の発現頻度が高かった(それぞれ, $P=0.032$ と 0.049) (表5). HLA A*24を有していても投与量を減量した症例では薬疹の発現頻度が低かったことから, 投与前に遺伝学的背景を検索することは臨床的に有益であると考えられた.

5. おわりに

本稿では, 遺伝子多型情報に基づく進行性前立腺がんの予後予測の可能性とがんの薬物療法における副作用発現の予測について, これまで我々が行ってきた研究を概説した. 近年, 新たな抗癌剤や分子標的薬が次々と開発され, 予後や治療効果, 有害事象をより正確に予測し個々の患者に最適化した治療を提供することが求められるようになってきた. 遺伝子多型による宿主が生来有する特徴と, がん自体が有する固有の性質の両面からのアプローチによって将来の個別化がん治療が実現されるものと考えている. 我々の研究がその実現のための一端を担うことができれば幸いである.

6. 謝 辞

一連の研究を遂行するにあたり, 終始ご指導, ご助言を頂きました秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座 羽瀧友則教授をはじめ, 本研究にご協力頂きました全ての方々に深く感謝いたします.

7. 文 献

- 1) Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A. and Hemminki, K. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer — analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.*, **343**, 78-85.
- 2) Tsuchiya, N., Wang, L., Suzuki, H., *et al.* (2006) Impact of IGF-I and CYP19 gene polymorphisms on the survival of patients with metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, **24**, 1982-1989.
- 3) Rotwein, P., Pollock, K.M., Didier, D.K. and Krivi, G.G. (1986) Organization and sequence of the human insulin-like growth factor I gene. Alternative RNA processing produces two insulin-like growth factor I precursor peptides. *J. Biol. Chem.*, **261**, 4828-4832.
- 4) Haiman, C.A., Hankinson, S.E., Spiegelman, D., De Vivo, I., Colditz, G.A., Willett, W.C., Speizer, F.E. and Hunter, D.J. (2000) A tetranucleotide repeat polymorphism in CYP19 and breast cancer risk. *Int. J. Cancer*, **87**, 204-210.
- 5) Zhu, M.L. and Kyprianou, N. (2008) Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer*, **15**, 841-849.
- 6) Fletcher, O., Gibson, L., Johnson, N., Altmann, D.R., Holly, J.M., Ashworth, A., Peto, J. and Silva Idos, S. (2005) Polymorphisms and circulating levels in the insulin-like growth factor system and risk of breast cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **14**, 2-19.
- 7) Rinaldi, S., Cleveland, R., Norat, T., *et al.* (2010) Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer*, **126**, 1702-1715.
- 8) Chan, J.M., Stampfer, M.J., Ma, J., Gann, P., Gaziano, J.M., Pollak, M. and Giovannucci, E. (2002) Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 1099-1106.
- 9) Johansson, M., McKay, J.D., Stattin, P., Canzian, F., Boillot, C., Wiklund, F., Adami, H.O., Balter, K., Gronberg, H. and Kaaks, R. (2007) Comprehensive evaluation of genetic variation in the IGF1 gene and risk of prostate cancer. *Int. J. Cancer*, **120**, 539-542.
- 10) Tsuchiya, N., Narita, S., Inoue, T., *et al.* (2013) Insulin-like growth factor-1 genotypes and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis. *BMC Cancer*, **13**, 150.
- 11) Simpson, E.R. (2003) Sources of estrogen and their importance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **86**, 225-230.
- 12) Lundin, E., Wirgin, I., Lukanova, A., *et al.* (2012) Selected polymorphisms in sex hormone-related genes, circulating sex hormones and risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol.*, **36**, 445-452.
- 13) Park, I.H., Lee, Y.S., Lee, K.S., Kim, S.Y., Hong, S.H., Jeong, J., Lee, H., Ro, J. and Nam, B.H. (2011) Single nucleotide polymorphisms of CYP19A1 predict clinical outcomes and adverse events associated with letrozole in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **68**, 1263-1271.
- 14) Zhang, X.L., Zhang, C.W., Xu, P., *et al.* (2012) SNP rs2470152 in CYP19 is correlated to aromatase activity in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Mol. Med. Rep.*, **5**, 245-249.
- 15) Kanda, S., Tsuchiya, N., Narita, S., *et al.* (2014) Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival. *Int. J. Cancer*, In press.
- 16) Tsuchiya, N., Matsui, S., Narita, S., *et al.* (2013) Distinct cancer-specific survival in metastatic prostate cancer patients classified by a panel of single nucleotide polymorphisms of cancer-associated genes. *Genes Cancer*, **4**, 54-60.
- 17) Hertz, D.L. and McLeod, H.L. (2013) Use of pharmacogenetics for predicting cancer prognosis and treatment exposure, response and toxicity. *J. Hum. Genet.*, **58**, 346-352.
- 18) Yokomizo, A., Yamamoto, K., Kinukawa, N., Tsunoda, T., Koga, H. and Naito, S. (2007) Association analysis of glutathione-S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism with urothelial cancer susceptibility and myelosuppression after M-VAC chemotherapy. *Int. J. Urol.*, **14**, 500-504.
- 19) Tsuchiya, N., Inoue, T., Narita, S., Kumazawa, T.,

- Saito, M., Obara, T., Tsuruta, H., Horikawa, Y., Yuasa, T., Satoh, S. and Habuchi, T. (2008) Drug related genetic polymorphisms affecting adverse reactions to methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in patients with urothelial cancer. *J. Urol.*, **180**, 2389-2395.
- 20) Sissung, T.M., Baum, C.E., Deeken, J., Price, D.K., Aragon-Ching, J., Steinberg, S.M., Dahut, W., Sparreboom, A. and Figg, W.D. (2008) ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin. Cancer Res.*, **14**, 4543-4549.
- 21) Narita, S., Tsuchiya, N., Yuasa, T., *et al.* (2012) Outcome, clinical prognostic factors and genetic predictors of adverse reactions of intermittent combination chemotherapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin for castration-resistant prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **17**, 204-211.
- 22) Bilac, C., Muezzinoglu, T., Ermertcan, A.T., Kayhan, T.C., Temeltas, G., Ozturkcan, S. and Temiz, P. (2009) Sorafenib-induced erythema multiforme in metastatic renal cell carcinoma. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, **28**, 90-92.
- 23) Kodaira, M., Takahashi, S., Takeuchi, K., Yuasa, T., Saotome, T., Yonese, J., Fukui, I. and Hatake, K. (2010) Sorafenib-induced erythema multiforme for metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, **21**, 1563-1565.
- 24) Tsuchiya, N., Narita, S., Inoue, T., *et al.* (2013) Risk factors for sorafenib-induced high-grade skin rash in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs*, **24**, 310-314.