

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	遠隔転移を有する膵癌患者における重篤な好中球数減少の発現に影響する遺伝的因子の検討				
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	がん研有明病院 薬剤部	氏名	羽鳥 正浩
		所属・職名	がん研有明病院 薬剤部	氏名	横川 貴志
		所属・職名	大阪市立総合医療センター 薬剤部	氏名	中尾 将彦
		所属・職名	住友別子病院 薬剤部	氏名	矢野 琢也
		所属・職名	栃木県立がんセンター 薬剤部	氏名	荒川 雄一郎
		所属・職名	九州医療センター 薬剤部	氏名	松尾 圭介
		所属・職名	東京医療センター 薬剤部	氏名	大橋 養賢
		所属・職名	広島市立広島市民病院 薬剤部	氏名	阪田 安彦
		所属・職名	四国がんセンター 薬剤部	氏名	小暮 友毅
		所属・職名	北海道がんセンター 薬剤部	氏名	玉木 慎也
		所属・職名	神戸低侵襲がん医療センター 薬剤部	氏名	和田 敦
		所属・職名	菊川市立総合病院 薬剤部	氏名	瀧 祐介
		所属・職名	がん研有明病院 薬剤部	氏名	川上 和宣
		所属・職名	静岡県立大学 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
遠隔転移を有する膵癌患者における重篤な好中球数減少の発現に影響する遺伝的因子の検討
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】化学療法誘発性好中球減少症（chemotherapy-induced neutropenia: CIN）は、発現頻度の高い有害事象であり、殺細胞性抗がん薬の用量制限毒性となっている。その一方で、CIN の発現と生存期間延長との関連についての報告も散見される。近年では、抗がん薬の薬効や副作用発現に個人差を与える要因として遺伝的因子が注目されている。本研究では、抗がん薬の動態や感受性に関与する遺伝子多型が治療効果の予測マーカーとなり得るのかを明らかにすることを目的とした。 【方法】2014 年 1 月から 2020 年 12 月までの期間に多機関共同研究（<i>Cancer</i>: 130: 2988-2999, 2024; GENESECT study: UMIN 000012720）に登録された症例のうち、ゲムシタビン+Nab-Paclitaxel 併用療法（GnP 療法）による初回治療が実施された遠隔転移を有する膵がん患者 122 名を対象とした。好中球数減少の発現グレードと全生存期間との関連性について、ランドマーク時点を 14 日とした時間依存性変数を含む生存曲線（Simon and Makuch 法）および Cox 比例ハザード解析により評価した。その後、ゲムシタビン及びパクリタキセルの代謝酵素など薬物応答性に関与すると考えられる全 22 種類の遺伝子多型の解析を行い、多変量ロジスティック回帰分析により CIN の発現に影響する遺伝子多型を検討した。また、全生存期間と各遺伝子多型との関連性については、生存期間との関連が報告されている既知の因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により評価した。 【結果】GnP 療法施行患者の生存期間中央値は、Grade 0-2 で 264 日、Grade 3-4 で 417 日であり、Grade 3 以上の CIN 発現群で有意に全生存期間が延長することが示された（HR: 0.40; 95% CI, 0.24-0.69, $P < 0.001$）。Grade 3 以上の CIN との関連性が見られた遺伝子多型は <i>ABCB1</i> 2677G>T/A: non-GG、<i>ABCB1</i> 3435C>T: non-CC であった。この 2 つの遺伝子多型の間に連鎖不平衡が認められたため、2 つの遺伝子多型を組み合わせ多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、<i>ABCB1</i> 2677-3435: non-GG-non-CC が、Grade 3 以上の CIN 発現に影響する有意なリスク因子であることが示された（OR: 2.91; 95% CI, 1.29-6.91, $P = 0.012$）。また、Cox 比例ハザードモデルによる生存期間解析を行った結果、<i>ABCB1</i> 2677-3435: non-GG-non-CC は全生存期間を有意に延長させることが示された（HR: 0.62; 95% CI, 0.39-0.98, $P = 0.042$）。 【結論】本検討により、<i>ABCB1</i> rs2032582 および rs1045642 は GnP 療法が施行された膵癌患者における重篤な CIN の発現及び全生存期間の予測マーカーとなることが明らかとなった。