

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

研 究 テーマ	高度催吐性化学療法を受ける女性患者を対象とした悪心・嘔吐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	静岡県立大学 薬学部・教授	氏名	辻 大樹
	研究協力者	所属・職名	聖隷浜松病院 薬剤部	氏名	石野 由莉
		所属・職名	聖隷浜松病院 薬剤部	氏名	都甲 海
		所属・職名	がん研有明病院 薬剤部	氏名	羽鳥 正浩
	発 表 者	所属・職名	静岡県立大学 薬学部・教授	氏名	辻 大樹

講演題目
高度催吐性化学療法を受ける女性患者を対象とした悪心・嘔吐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】がん化学療法によって発現する悪心・嘔吐（CINV）は、患者が苦痛と感じる代表的な薬物有害反応である。主に乳がん治療に用いられるアントラサイクリンベースの化学療法（AC 療法）は催吐性が最も高い抗がん薬に分類され、セロトニン受容体拮抗薬（5-HT3RA）やニューロキニン1受容体拮抗薬（NK1RA）、デキサメタゾン（DEX）及び近年ではオランザピン（OLN）を含む併用療法が標準的予防制吐薬として用いられている。薬物に対する応答性は薬物消失臓器の機能や人種など様々な患者の背景因子の影響を受けるが、性差の存在が指摘されており、特にアジア人女性では CINV 発現が高いことが経験的に知られている。そこで、本研究では AC 療法などの高度催吐性のレジメンを受けた女性乳がん患者を対象に、<i>TACR1</i> 遺伝子多型と CINV 発現との関連について検討した。 【方法】高度催吐性に分類されるアントラサイクリンとシクロホスファミドの併用療法に対し、NK1RA を含む予防的制吐療法を受ける女性乳がん患者を対象とした 2 試験（UMIN：000007135、000038644）で収集した DNA 試料を用いて、NK1RA の作用標的であるタキキニン受容体 1（TACR1）に着目し、<i>TACR1</i> 遺伝子多型解析を行った。本研究では 5 種類の <i>TACR1</i> の遺伝子多型の解析を行い CR との関連性を検討した。単変量解析で $P < 0.10$ であった遺伝子多型に加えて、年齢、飲酒習慣、制吐レジメン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（OR）と 95%信頼区間（CI）を算出した。 【結果】対象患者 240 名における CR₀₋₂₄、CR₂₄₋₁₂₀、CR₀₋₁₂₀ の達成割合は、それぞれ 57.1%、43.3%、32.9% であった。単変量解析の結果、急性期では <i>TACR1</i> rs3821313、遅発期では <i>TACR1</i> rs3755468、全期間では <i>TACR1</i> rs3821313、rs3755468 が抽出された。これらに患者の背景因子を加えた多変量解析を行った結果、急性期では年齢（OR：0.96，95%CI：0.94–0.99，$P = 0.007$）が、遅発期では DEX を含む制吐レジメン（OR：3.23，95%CI：1.77–5.88，$P < 0.001$）、<i>TACR1</i> rs3755468（OR：2.29，95%CI：1.24–4.22，$P = 0.008$）、全期間では年齢（OR：0.97，95%CI：0.94–1.00，$P = 0.049$）、DEX を含む制吐レジメン（OR：1.88，95%CI：1.02–3.47，$P = 0.044$）、<i>TACR1</i> rs3755468（OR：2.14，95%CI：1.08–4.22，$P = 0.028$）、<i>TACR1</i> rs3821313（OR：0.54，95%CI：0.31–0.96，$P = 0.036$）が独立したリスク因子となることが示された。が独立したリスク因子となることが示された。 【結論】本検討により、<i>TACR1</i> rs3821313 は急性期、<i>TACR1</i> rs3755468 は遅発期および全期間における CINV 発現のリスクとなる遺伝的因子であることが示された。本検討により同定された <i>TACR1</i> rs3821313 については、これまでに詳細な検討が行われていないが、<i>TACR1</i> rs3755468 は、エストロゲン受容体の転写制御因子として作用する DNA 配列に位置すると考えられている。今回示された因子が女性患者での個人差に影響している可能性が考えられる。