



Association of STAT3, CYP3A5, and ABCG2 Polymorphisms With Osimertinib-induced Adverse Events in NSCLC Patients

丹田, 雅明

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8685号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100485869>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Association of *STAT3*, *CYP3A5*, and *ABCG2* Polymorphisms With
Osimertinib-induced Adverse Events in NSCLC Patients

非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブ有害事象と
STAT3, *CYP3A5*, *ABCG2* 遺伝子多型との関連

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
薬 剤 学
(指導教員： 矢野 育子 教授)

丹田 雅明

【背景・目的】

オシメルチニブは *epidermal growth factor receptor (EGFR)* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) のキードラッグの一つであるが、有害事象のリスク因子に関する報告は少ない。オシメルチニブは、チトクローム P450 (CYP) 3A4/5 により活性代謝物 AZ5104 および AZ7550 に代謝され、それらの血中濃度曲線下面積の合計はオシメルチニブの約 10%に相当する。また、オシメルチニブおよび 2 種の活性代謝物は、薬物排出トランスポーターである乳癌耐性タンパク質 (breast cancer resistant protein: BCRP; 遺伝子名 *ABCG2*) の基質である。さらに、オシメルチニブ有害事象のうち皮疹、下痢、QT 延長の発現が、オシメルチニブの血中濃度曲線下面積と関連することが報告されている。したがって、これら薬物代謝酵素やトランスポーター機能の個体差は、オシメルチニブの薬物動態および有害事象の発現に影響を与える可能性が考えられる。

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) は、種々のサイトカインに対する細胞応答に関与するシグナル伝達因子であり、細胞増殖の恒常性を維持するとともに、がん細胞の転移や遊走にも中心的な役割を果たす。STAT3 の高活性状態は NSCLC の組織切片や細胞株において観察され、NSCLC 細胞株においては STAT3 活性を阻害すると細胞増殖が著しく抑制されることが知られている。さらに、STAT3 を構成因子とする Janus kinase-STAT シグナル伝達経路は EGFR チロシンキナーゼ阻害の代償性シグナル伝達経路であり、EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) の感受性と関連することが報告されている。また、STAT3 の遺伝子多型は、マルチキナーゼ阻害薬による手足皮膚反応や口内炎、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬による間質性肺疾患、プラチナ系抗がん薬による全身毒性などの有害事象の発現と関連することも報告されている。以上の知見から、STAT3 の遺伝子多型は、オシメルチニブによる有害事象発現および有効性の予測因子となる可能性がある。

本研究では、オシメルチニブ治療を受けた NSCLC 患者において、上記の関連因子のうち日本人において薬物動態や薬物反応性への影響が多数報告されている一塩基多型 *STAT3*-1697C>G, *CYP3A5* 6986A>G, *ABCG2* 421C>A とオシメルチニブによる有害事象発現および有効性との関連を探索的に評価した。

【方法】

2018 年 9 月から 2021 年 10 月に神戸大学医学部附属病院および奈良県総合医療センターにおいてオシメルチニブ治療を受け、研究参加の書面での同意が得られた *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に、有害事象 (間質性肺疾患、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、下痢、口内炎、肝障害、腎障害、白血球減少、血小板減少) の発現状況、および有効性の指標として無増悪生存期間、治療継続期間について、診療録を用いた後方視的調査を行った。遺伝子多型は血液検査の残余検体を用いて real-time PCR 法によ

り解析し、遺伝子型ごとに有害事象発現率および有効性を比較した。

【結果】

両施設合わせた登録患者数は 85 名であった。観察した有害事象のうち、爪囲炎は *STAT3* -1697C>G 遺伝子型の CC 保有者：59% (10 名/17 名), CG 保有者：19% (8 名/42 名), GG 保有者：19% (5 名/26 名) で発現し、発現率と遺伝子型との関連が認められた (Cochran-Armitage test, $p = 0.009$)。さらに、多重ロジスティック回帰分析の結果、*STAT3* -1697C>G の CC 保有者と女性であることがそれぞれ爪囲炎発現の独立したリスク因子として検出された (オッズ比 (OR) = 6.41, 95%信頼区間 (CI) = 1.94–21.20; OR = 3.40, 95% CI = 1.03–11.22)。

下痢の発現は、*ABCG2* 421C>A 遺伝子型の CC 保有者：53% (20 名/38 名), AC 保有者：30% (12 名/40 名), AA 保有者：29% (2 名/7 名) であり、発現率に遺伝子型の影響が認められたものの ($p = 0.048$)、多重ロジスティック回帰分析の結果では下痢の発現に対する有意な独立したリスク因子とはならなかった。

他の有害事象の発現および有効性指標である無増悪生存期間、治療継続期間と各多型の遺伝子型の間に、有意な関連は認めなかった。

【考察】

本研究の結果、オシメルチニブ治療を受けた *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者において、*STAT3* -1697C>G の CC 保有者および女性であることが、爪囲炎発現のリスク因子となる可能性が示された。

EGFR-TKI による爪囲炎の発現について、その詳細な機序は不明とされるが、爪周囲組織の炎症とケラチノサイトの分化異常が関与する可能性が報告されている。表皮基底層のケラチノサイトに発現する *EGFR* が阻害されることで、ケラチノサイトの増殖が停止し、アポトーシスが誘導されるとともに、炎症性サイトカインおよびケモカインの放出が誘導される。一方、*STAT3* は炎症性サイトカインの応答に関与するため、ケラチノサイトにおける *STAT3* 発現量の違いが、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害により誘発される炎症性サイトカインに対する反応を変化させる要因となりうる。*STAT3* -1697C>G は *STAT3* のプロモーター領域近傍に位置しており、遺伝子多型により *STAT3* 発現量に個体差が生じる可能性がある。したがって、*STAT3* -1697C>G の CC 保有者における爪囲炎の発現率の上昇は、*STAT3* 発現量の変化に伴う炎症反応の応答性に起因する可能性がある。また、爪の脆さには性差があることが報告されている。爪の脆さは爪母の脂質含量に関係するが、加齢に伴い特に女性では脂質量が減少する傾向にあり、爪囲炎発現にも影響する可能性がある。

一方、下痢の発現に対して、*ABCG2* 421C>A の CC 保有は、多変量解析により有意な独立したリスク因子とならなかった。*BCRP* は小腸上皮細胞の管腔側、肝実質細胞

の胆管側や腎尿細管上皮細胞の管腔側などに発現しており、薬物を生体外へ排出する役割を担う。 *ABCG2* 421C>A の A アレルは、BCRP の機能低下に関連していることから、*ABCG2* 421C>A の AA 保有者ではオシメルチニブの全身曝露量が高値を示す可能性が考えられ、CC 保有者で高い下痢発現傾向を示した本研究結果は想定される遺伝子型の表現系と一致しない。また、BCRP は基質の腸管および胆管への排泄に関与するが、第二世代 EGFR-TKI であるアファチニブの薬物動態試験では、アファチニブ胆汁排泄量の推算値と下痢の発現率に関連を認めないことが報告されており、EGFR-TKI の腸管中滞留量と下痢の発現は関連しない可能性がある。さらに、EGFR-TKI による下痢には、腸管上皮の EGFR 阻害に伴う粘膜萎縮、腸管運動の変化、腸管上皮クロライドチャネルの活性化など、様々な薬力学的機序が提唱されていることから、オシメルチニブによる下痢の発現に薬物動態学的要因の寄与は低い可能性が考えられる。今後、下痢の発現と EGFR-TKI の薬物動態との関連について詳細な検討が必要である。

本研究の限界として、探索的研究であり、サンプルサイズは一定期間内に登録可能な患者数から決定した。したがって、各遺伝子型と種々の有害事象との関連を検出するための統計学的検出力は十分ではない。しかし、爪囲炎に対する事後解析の検出力は 83.6%であったことから、一定の結論を導くことはできると考えられる。また、各有害事象と *STAT3* タンパク質発現量やオシメルチニブ血中濃度との関連は検討していないことや、一部の患者においてオシメルチニブ治療の終了前に観察を打ち切ったため全ての治療経過を追跡できていないことは、重要な限界として考慮する必要がある。

【結論】

STAT3 -1697C>G の遺伝子型は、オシメルチニブによる爪囲炎の新規リスク因子であることが示された。本知見は、オシメルチニブによる爪囲炎の効果的な予測法・予防法の検討に役立つ情報であり、有害事象の発現率を低下させることで患者 QOL の向上と治療強度の維持に繋がると考える。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3287 号	氏 名	丹 田 雅 明
論 文 題 目 Title of Dissertation	非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブ有害事象と <i>STAT3</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>ABCG2</i> 遺伝子多型との関連 Association of <i>STAT3</i> , <i>CYP3A5</i> , and <i>ABCG2</i> Polymorphisms With Osimertinib-induced Adverse Events in NSCLC Patients		
審 査 委 員 Examiner	主 査 南 博 信 Chief Examiner 副 査 児 玉 裕 三 Vice-examiner 副 査 古 屋 敷 智 之 Vice-examiner		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景・目的】

上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌(NSCLC)のキードラッグであるオシメルチニブは、チトクローム P450 (CYP) 3A4/5 により活性代謝物 AZ5104 および AZ7550 に代謝され、これらは、薬物排出トランスポーターである乳癌耐性タンパク質 (BCRP; 遺伝子名 *ABCG2*) の基質となる。オシメルチニブによる皮疹、下痢、QT 延長の発現が薬物曝露に関連するため、これら薬物代謝酵素やトランスポーターの機能の個体差がオシメルチニブの有害事象の発現と相関すると予想される。一方、STAT3 は種々のサイトカインに対する細胞応答のシグナル伝達因子であり、Janus kinase-STAT シグナル伝達経路は EGFR チロシンキナーゼ阻害(TKI)の代償性シグナル伝達経路となる。*STAT3* の遺伝子多型は、マルチキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬、プラチナ系抗がん薬の有害事象と関連するため、オシメルチニブの有害事象および有効性の予測因子となる可能性がある。

本研究では、オシメルチニブ治療を受けた NSCLC 患者において、上記の関連因子の一塩基多型と有害事象および有効性との関連を検討した。

【対象と方法】

オシメルチニブ治療を受け本研究参加の同意を書面で得た EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に、一塩基多型 *STAT3* -1697C>G、*CYP3A5* 6986A>G、*ABCG2* 421C>A を血液検査の残余検体を用いて real-time PCR 法により解析した。有害事象（間質性肺疾患、ご瘡様皮疹、爪囲炎、下痢、口内炎、肝障害、腎障害、白血球減少、血小板減少）および有効性（全生存期間、無増悪生存期間、治療継続期間）の情報を診療録から後方視的に調査し、遺伝子型との関連を検討した。

【結果】

登録症例数は 85 名であった。有害事象のうち、爪囲炎は *STAT3* -1697C>G 遺伝子型の CC 保有者の 59% (10/17 名)、CG 保有者の 19% (8/42 名)、GG 保有者の 19% (5/26 名) で発現し、発現率と遺伝子型との関連を認めた (Cochran-Armitage test、 $p = 0.009$)。多重ロジスティック回帰分析では、*STAT3* -1697C>G の CC 保有者(オッズ比 [OR] = 6.41、95%信頼区間 [CI] = 1.94–21.20)と女性 (OR = 3.40、95% CI = 1.03–11.22)が爪囲炎の独立したリスク因子であった。

下痢は、*ABCG2* 421C>A 遺伝子型の CC 保有者の 53% (20/38 名)、AC 保有者の 30% (12/40 名)、AA 保有者の 29% (2/7 名) で認め、遺伝子型により発現率の差が認められたものの ($p = 0.048$)、多重ロジスティック回帰分析では有意な独立したリスク因子ではなかった。

他の有害事象および有効性指標（全生存期間、無増悪生存期間、治療継続期間）と各多型の遺伝子型の間に有意な関連は認めなかった。

【考察】

オシメルチニブ治療を受けた EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者で、*STAT3* -1697C>G の CC 保有者および女性が爪囲炎発現のリスク因子となった。

EGFR-TKI による爪囲炎の発現の詳細な機序は不明であるが、爪周囲組織の炎症とケラチノサイトの分化異常が関与する可能性が報告されている。表皮基底層のケラチノサイトに発現する EGFR

を阻害すると、ケラチノサイトの増殖が停止しアポトーシスが誘導されるとともに、炎症性サイトカインおよびケモカインの放出が誘導される。STAT3 は炎症性サイトカインの応答に関与するため、ケラチノサイトにおける STAT3 発現量の違いが、EGFR チロシンキナーゼ阻害により誘発される炎症性サイトカインに対する反応を変化させうる。STAT3-1697C>G は STAT3 のプロモーター領域近傍に位置しており、遺伝子多型により STAT3 発現量が変化し炎症反応の応答性が影響を受ける可能性がある。また、爪の脆さには性差があることが報告されている。爪の脆さは爪母の脂質含量に関係するが、加齢に伴い特に女性では脂質量が減少する傾向にあり、爪囲炎発現にも影響する可能性がある。

一方、下痢の発現に対して、ABCG2 421C>A の CC 保有は、多変量解析では有意な独立したリスク因子ではなかった。BCRP は小腸上皮細胞の管腔側、肝細胞の胆管側や腎尿細管上皮細胞の管腔側などに発現しており、薬物を生体外へ排出する。ABCG2 421C>A は、BCRP の機能低下を来たため AA 保有者ではオシメルチニブの全身曝露量が上昇し毒性が増強すると考えられる。CC 保有者で高い下痢発現傾向を示した本研究結果はこれと一致しない。腸管上皮の EGFR が阻害されると粘膜萎縮を起こすが、BCRP は基質を腸管および胆管へ排泄するが CC 保有者では腸管内のオシメルチニブおよび活性代謝物の濃度が上昇し下痢に寄与した可能性がある。一方、EGFR-TKI による下痢には様々な薬力学的機序が提唱されており、オシメルチニブによる下痢の発現に薬物動態学的要因の寄与は低い可能性もある。

本研究は探索的研究であり、症例数が限定的であるため統計学的検出力は十分でなかった。また、STAT3 タンパク質発現量やオシメルチニブおよび活性代謝物の薬物動態を検討していなかったことや、オシメルチニブ治療終了前に観察を打ち切った症例があったなど、後方視的研究の限界として考慮する必要がある。

【結論】

本研究は STAT3 -1697C>G の遺伝子型がオシメルチニブによる爪囲炎のリスク因子であることを新た示した。この知見はオシメルチニブによる爪囲炎の予測や予防法開発の基礎情報となりうるものであり、重要な貢献をした価値ある研究であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。