



Association of Single Nucleotide Polymorphisms in STAT3, ABCB1, and ABCG2 with Stomatitis in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib: A Retrospective...

Watanabe, Aimi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6889号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006889>

※ 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 Single Nucleotide Polymorphisms in *STAT3*, *ABCB1*, and *ABCG2* with Stomatitis in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib: A Retrospective Analysis in Japanese Patients

転移性腎細胞がん患者のスニチニブ治療による口内炎と *STAT3*、*ABCB1* および *ABCG2* の一塩基多型との関連：日本人を対象とした後方視的研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

薬物動態学

(指導教員：平井 みどり教授)

渡邊 愛未

【背景・目的】

転移性腎細胞がん (mRCC) の治療に対して、数多くの分子標的治療薬の使用が可能となり、予後の改善に貢献してきた。しかしながら、一部の分子標的治療薬において高頻度に発症する口内炎が、治療上の障害となっている。分子標的治療薬による口内炎は、通常の化学療法によって引き起こされる口内炎とは異なり、機能的な粘膜傷害によって引き起こされる。mRCC の一次治療に用いられるスニチニブでは、日本人の内服患者の 52% で口内炎を発症し、内服患者の 10% が口内炎のためにスニチニブを減量、休薬または中止する。口内炎は、疼痛に伴うコミュニケーション機能の低下、食事摂取困難による栄養不良、アドヒアランスの低下などを引き起こし、治療の中断や生活の質を著しく低下させる要因となるため、発症メカニズムの解明は重要な課題である。

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) は口腔粘膜において創傷治癒に関与しており、炎症性サイトカインの産生を制御するなど、口腔粘膜の恒常性に寄与している。STAT3 には日本人に頻度の高い遺伝子多型が知られており、機能的変化を伴うことが報告されている。また、スニチニブは薬剤排出トランスポーターである P 糖タンパク質 (Pgp: *ABCB1*) および breast cancer resistance protein (BCRP: *ABCG2*) の基質である。Pgp および BCRP は唾液腺にも発現しており、*ABCB1* 遺伝子多型は薬物の唾液中濃度に影響を与えることが報告されている。したがって、これらの遺伝子多型は薬剤性口内炎の発症に関与する可能性がある。本研究では、スニチニブによる口内炎の発症と *STAT3*、*ABCB1* および *ABCG2* 遺伝子多型の関連について検討した。

【方法】

対象は神戸大学医学部附属病院泌尿器科において 2008 年 11 月から 2015 年 11 月にスニチニブ治療を開始した腎細胞がん患者とした。観察期間は服用開始から 1 年間とした。DNA 抽出のための血液サンプルの取得が不可能な患者および治療開始後 1 年間の追跡が不可能な患者は除外した。また、口内炎以外の理由で投与開始後 28 日以内にスニチニブ治療を中止した患者およびスニチニブ治療

開始時に口内炎を発症していた患者も除外した。抽出したゲノム DNA を用いて *STAT3*、*ABCB1* および *ABCG2* の遺伝子型を TaqMan probe 法および polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法により解析した。口内炎のグレードは、米国国立がん研究所の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 により判定し、観察期間中にグレード 1 以上の口内炎を発症した患者を発症群と定義した。

【結果】

登録患者は 63 名で、血液サンプルの取得が不可能であった 1 名、追跡が不可能であった 6 名および口内炎以外の理由で投与開始後 28 日以内にスニチニブ治療を中止した 4 名の計 11 名を除外した。解析対象となった 52 名のうち、口内炎は 22 名の患者で観察された。口内炎発症群 (n=22) および非発症群 (n=30) において性別、年齢、体重、体格指数、投与開始 28 日間の平均投与量、体重あたりの平均投与量、手術日からスニチニブ治療開始日までの期間、化学療法におけるスニチニブの治療順序、喫煙習慣、糖尿病の既往、放射線治療歴、スニチニブ治療開始時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ グルタミルトランスペプチダーゼ、推定糸球体濾過量 (eGFR) および血清アルブミン値に有意な差は認められなかったが、血清クレアチニン (Scr) 値の中央値が非発症群と比較して発症群で有意に低かった ($P = 0.034$)。

STAT3 rs744166 C>T の対立遺伝子多型と口内炎発症との間に有意な関連が認められた (T アレル 対 C アレルのオッズ比 (OR), 2.39; 95%信頼区間 (CI), 1.05-5.43; $P = 0.045$)。 *STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC 保有患者は口内炎発症群で多い傾向を示した (OR, 5.00; 95%CI, 0.97-25.8; $P = 0.051$)。さらに、*ABCB1* rs1128503 の遺伝子型 CT および TT 保有患者で口内炎の発症が有意に高かった (OR および 95%CI, not applicable; $P = 0.033$)。また、単変量で口内炎の発症に関連性を示した Scr、*STAT3* および *ABCB1* 遺伝子多型を独立変数としたステップワイズ多重ロジスティック回帰分析の結果、*STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC (OR, 6.91; 95%CI, 1.20-39.7; $P = 0.030$) ならびに Scr 低値 (OR, 0.059; 95% CI, 0.0051-0.69; $P = 0.024$) が口内炎発症の独立したリスク因子であることが

明らかとなった。

時間を考慮した口内炎の累積発症率について、カプランマイヤー法を用いて検討したところ、*STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC 保有患者では CC 保有患者に対して有意な口内炎発症の上昇が認められた ($P=0.037$)。さらに、*ABCB1* rs1128503 の遺伝子型 CT および TT 保有患者においても CC 保有患者に対して有意な口内炎発症の上昇が認められた ($P<0.050$)。また、Scr、*STAT3* および *ABCB1* 遺伝子多型を独立変数とした Cox 比例ハザード回帰分析の結果、*STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC (Hazard ratio, 5.21; 95% CI, 1.20-22.6; $P=0.028$) ならびに Scr 低値 (Hazard ratio, 0.11; 95% CI, 0.020-0.66; $P=0.015$) が口内炎累積発症の独立したリスク因子であることが示された。

【考察】

STAT3 rs744166 については、T アレルを有するヒトで末梢単核細胞中の *STAT3* mRNA 発現量が C アレルを有する場合よりも低いことが報告されている。*STAT3* は口腔粘膜において創傷治癒に関与しており、*STAT3* の活性化は口腔粘膜を保護し得ることが報告されていることから、遺伝子型 TT および TC 保有患者において *STAT3* による口腔粘膜保護作用が CC 保有患者と比較して低いと考えられる。したがって、*STAT3* rs744166 遺伝子多型による口腔粘膜保護作用の相違がスニチニブによる口内炎の発症に関連する可能性がある。さらに、*STAT3* は口内炎の発症メカニズムの一つである炎症性サイトカインの産生を制御していることから、今後、*STAT3* rs744166 の表現型として遺伝子多型による炎症性サイトカインの産生量の相違を評価する必要がある。

また、*ABCB1* rs1128503 の T アレルを有する患者では、Pgp 輸送活性およびスニチニブに対する親和性が C アレルを有する患者より高いため、スニチニブのクリアランスが高いと報告されている。さらに、Pgp は唾液腺にも発現しており、*ABCB1* 遺伝子多型は薬物の唾液中濃度に影響を与えることが報告されていることから、遺伝子型 CT および TT 保有患者では唾液中へのスニチニブの分泌量が CC 保有患者と比較して高い可能性がある。したがって、*ABCB1* rs1128503 遺伝子多型による唾液分泌量の相違が口内炎の発症に関連する可能性がある。このメカニズムを検証するためにはスニチニブの唾液中濃度を評価する必要がある。

Scr が低値の患者において、口内炎の発症が有意に高い理由について詳細は不明である。しかしながら、腎機能の指標である eGFR は口内炎の発症と関連を示さず、Scr が腎機能に加えて筋肉量の指標であることを考慮すると、スニチニブに起因する口内炎が Scr に反映される筋肉量と関連する可能性がある。実際、本研究において、口内炎発症群では非発症群と比較して筋肉量の少ない女性の割合が比較的高かった (発症群: 40.9% (9例/22例)、非発症群: 23.3% (7例/30例))。さらに、がん患者の全身状態の指標であるカルノフスキー指数 (KPS) が 80% 以上の患者数は、口内炎発症群では非発症群と比較して低い傾向を示した (発症群: 50% (10例/20例)、非発症群: 69% (20例/29例); 欠損3名を除く)。すなわち、女性や KPS の低い患者はスニチニブに起因する口内炎を発症しやすく、筋肉量の指標となる Scr は口内炎発症の良好な予測因子となる可能性が考えられる。

【結論】

本研究において、*STAT3* 遺伝子多型は日本人 mRCC 患者のスニチニブによる口内炎発症のリスク因子になり得ることが示唆された。本研究結果は、スニチニブによる口内炎発症メカニズムの解明に重要な知見を与え、口内炎の発症を事前予測することによる個別化治療の実現につながるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2683号	氏 名	渡邊 愛未
論文題目 Title of Dissertation	転移性腎細胞がん患者のスニチニブ治療による口内炎と <i>STAT3</i> , <i>ABCB1</i> および <i>ABCG2</i> の一塩基多型との関連： 日本人を対象とした後方視的研究 Association of Single Nucleotide Polymorphisms in <i>STAT3</i> , <i>ABCB1</i> , and <i>ABCG2</i> with Stomatitis in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib: A Retrospective Analysis in Japanese Patients		
審査委員 Examiner	主 査 古屋敷 智之 Chief Examiner 副 査 南 博信 Vice-examiner 副 査 古 森 孝 英 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【目的】

転移性腎細胞がんの一次治療に用いられるスニチニブでは、日本人の内服患者において高頻度に口内炎を発症する。口内炎は治療の中断や生活の質を著しく低下させる要因となるため、口内炎発症メカニズムの解明は緊要な課題である。

口腔粘膜の恒常性に寄与するタンパク質として Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) が知られており、スニチニブにより活性が阻害される。また、唾液中への薬物分泌に関与する P-glycoprotein (Pgp: *ABCB1*) および breast cancer resistance protein (BCRP: *ABCG2*) は、スニチニブを基質として認識し、唾液中濃度を制御する可能性がある。以上のタンパク質をコードする遺伝子には日本人に頻度の高い遺伝子多型が知られている。本研究では、スニチニブによる口内炎の発症メカニズムを推定するための薬理遺伝学的要因を特定することを目的として、口内炎と *STAT3*, *ABCB1* および *ABCG2* の遺伝子多型との関連について検討した。

【方法】

神戸大学医学部附属病院泌尿器科においてスニチニブ治療を受けた腎細胞がん患者を対象として、スニチニブ投与後 1 年間の口内炎発症を評価した。口内炎は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 により評価した。DNA 抽出のため血液サンプルの取得が不可能な患者、治療開始後 1 年間の追跡が不可能な患者、口内炎以外の理由で投与開始後 28 日以内にスニチニブ治療を中止した患者およびスニチニブ治療開始時に口内炎を発症していた患者は除外した。対象患者の血液より抽出したゲノム DNA を用いて *STAT3*, *ABCB1* および *ABCG2* の遺伝子多型を解析し、口内炎の発症との関連性を評価した。

【結果】

登録患者 63 名のうち、11 名が除外基準に該当したため、52 名が解析対象となった。口内炎は 22 名の患者で観察された。患者背景因子のうち、血清クレアチニン値 (Scr) は発症群の中央値が非発症群と比較して有意に低かった。

STAT3 rs744166 C>T の対立遺伝子多型と口内炎発症との間に有意な関連が認められた。さらに、*ABCB1* rs1128503 の遺伝子型 CT および TT 保有患者は口内炎の発症率が有意に高かった。また、単変量解析で口内炎の発症に関連性を示した Scr, *STAT3* および *ABCB1* の遺伝子多型を独立変数としたステップワイズ多重ロジスティック回帰分析の結果、*STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC ならびに Scr の低値が口内炎発症の独立したリスク因子であることが明らかとなった。

カプランマイヤー法により口内炎の累積発症率を評価した結果、*STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC 保有患者において口内炎の累積発症率が有意に高かった。

さらに、*ABCB1* rs1128503 においても遺伝子型 CT および TT 保有患者において口内炎の累積発症率が有意に高かった。また、Scr、*STAT3* および *ABCB1* 遺伝子多型を独立変数とした Cox 比例ハザード回帰分析により、*STAT3* rs744166 の遺伝子型 TT および TC ならびに Scr の低値が口内炎累積発症の独立したリスク因子であることが示された。

【結論】

本研究により、*STAT3* 遺伝子多型は日本人の転移性腎細胞がん患者のスニチニブによる口内炎発症のリスク因子となり得る可能性を見出した。

以上、本研究は、*STAT3* 遺伝子多型がスニチニブによる口内炎の発症と関連する可能性を明らかにしたものであり、スニチニブによる口内炎発症メカニズムに重要な知見を与えらる。また、本研究結果は、メカニズムに基づく予防法の確立や口内炎の発症予測による投与量の規定にも繋がる発展性の高いものであるため、科学的根拠を与える重要な貢献をしたものとして価値ある集積であることを認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格を有すると認める。