

2025年度 新産業創出研究会「研究成果報告書」

「 膵がんにおける多剤併用化学療法に対する個別化医療体外診断薬の開発 」

研究代表者： [山口大学, 教授] [永野 浩昭]

1. はじめに

膵がんは進行が極めて速く、消化器癌の中でも最も予後不良ながん種である (Higashi T, et al. Ann Gastroenterol Surg. 2024)。本邦での切除不能膵がんに対する標準療法はゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法 (GnP) または、フルオロウラシル、イリノテカン、およびオキサリプラチン併用療法 (mFFX) である。本邦では GnP 療法と mFFX 療法を比較すると GnP 療法の方が奏効率が高く、GnP 療法を第一選択として広く使用されている。しかしながら、GnP 療法も mFFX 療法と同様に好中球減少の発症頻度が高く、副作用による減量や休薬を要する症例が多いことに加えて (Scheithauer W, et al. J Gastrointest Oncol. 2016, Ohba A, et al. J Clin Oncol. 2025)、前述のように切除不能膵がんに対する標準治療は GnP 療法と mFFX 療法の2つしかないのが現状である。本研究は、両レジメンにおける重篤な副作用 (特に好中球減少) を治療開始前に予測可能とする新規バイオマーカーを提供することを目的とし、患者ごとに最適な治療レジメンの選択、いわゆる個別化医療を実現し、膵がん治療成績の向上を目指す。

2. 概要

現在、消化器がん等に対する抗がん剤イリノテカンの投与においては、その副作用や効果有無を遺伝子検査により予測し、治療方針の決定に役立てられている。イリノテカンの副作用については、*UGT1A1* 遺伝子における多型との相関が認められており、当該医薬品の添付文章にもその旨が記載されている。しかしながら、*UGT1A1* 遺伝子多型 (*28, *6) に基づいて非ハイリスクとされる患者群においても、依然としてイリノテカンによる副作用がみられる (Hazama S, et al. Cancer Sci. 2013)。また、遺伝子多型頻度には人種間差がみられることから、欧米での報告だけでなく、本邦での症例を用いての解析が必要である。そこで我々は、*UGT1A1* に加えてイリノテカンの副作用と関連する新たなバイオマーカーの探索を行った。先行研究において、大腸がん2剤併用療法である FOLFIRI 療法を対象として患者群末梢血より抽出したゲノムDNAを次世代シーケンサーによるエクソーム解析を行った。その結果、FOLFIRI 症例における副作用 (好中球減少) 発生頻度と *R3HCC1* 遺伝子の多型頻度との間に有意な線形傾向を認めた (Kanesada K, et al. Cancer Med. 2023)。また、FOLFIRI に用いられる2剤 (5-FU、イリノテカン) にオキサリプラチンを加えた3剤から成る mFFX 療法の副作用予測にも有用であることを示した。

本研究では、膵がん症例を用いて全エクソン解析を新たに実施した。対象となる mFFX 療法は、上記イリノテカンを含むために *UGT1A1* 遺伝子多型に応じて投与量を決定することが推奨されているが、依然として副作用頻度が高く、欧米での積極的利用とは対照的に本邦での選択は限定的である。また、GnP 療法に関しては、治療効果や副作用を予測するための確立したバイオマーカーが存在しないのが現状である。そこで、本研究では膵がんにおける多剤併用化学療法における副作用を治療開始前に予測可能とする新規バイオマーカーを探索・同定し、副作用予測性能を評価するとともに、遺伝子検査用の体外診断薬試作品の作製までを行った。

3. 研究成果および今後の課題

mFFX 療法に対するバイオマーカーについては、膵がん mFFX 患者 71 人を対象に検体を解析した。mFFX 症例 (20 例) から全エクソンシーケンス (WES) 解析を用いてゲノムワイドなスクリーニングを行い、加水分解プローブを用いた qPCR を用いて検証解析を行った。WES から得られた遺伝子型データを用いたスクリーニングには、コクラン-アーミテージ傾向検定 ($P < 0.01$) および standardized difference を指標として用いた。さらに、単変量解析および多変量解析ではロジスティック回帰分析を用いて遺伝子多型頻度と副作用発生頻度の関連を解析した。

WESによりそれぞれ3つの一塩基多型 (SNP) を選択し、検証群解析から *C11orf24* (rs901827) の SNP とグレード3以上の好中球減少と有意な線形関係が示された (P=0.028)。また、*C11orf24* は下痢との相関も認められたが、治療効果等の相関は認められなかった。GnP 療法では *C11orf24* 多型頻度と好中球減少の発生には相関は認められなかった。多変量解析の結果、*C11orf24* と治療前好中球数が独立した危険因子として同定された。(表 1)。多変量解析で同定した因子の組み合わせによる予測モデルは、好中球減少グレード3以上およびグレード4発生に対して良好な識別能を示した (それぞれ、AUC 0.754、0.848; 図1) (Kanesada G, et al, Cancer Sci. 2025.; 特願 2023-136479)。

表1. mFFX療法における好中球減少に対する単変量・多変量解析

Factor		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	(95% CI)	P value	OR	(95% CI)	P value
Age (years)	(Numerical)	1.04	(0.997-1.09)	0.068	1.04	(0.972-1.10)	0.280
Sex	(Male vs. Female)	0.706	(0.272-1.83)	0.475			
BMI (kg/m ²)	(Numerical)	0.807	(0.680-0.958)	0.014	0.839	(0.679-1.04)	0.104
Baseline Neut count (×10 ⁹ /l)	(Numerical)	0.502	(0.316-0.797)	0.003	0.479	(0.279-0.825)	0.008
<i>R3HCC1</i> (rs13530)	(G/G vs. T/T, T/G)	2.31	(0.868-6.15)	0.094	2.02	(0.582-7.01)	0.268
<i>C11orf24</i> (rs901827)	(C/T vs. C/C)	0.385	(0.112-1.32)	0.128	0.512	(0.116-2.26)	0.377
	(T/T vs. C/C)	0.0784	(0.0177-0.347)	<0.001	0.102	(0.0191-0.550)	0.008

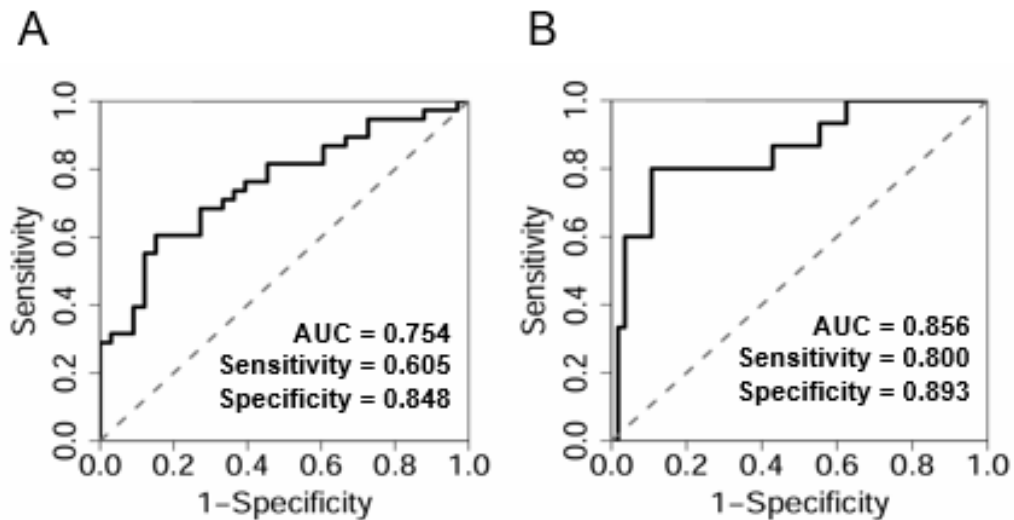


図1. mFFX療法に対する*C11orf24*, 治療前好中球数での予測モデル (A: グレード3以上、B:グレード4)

GnP 療法に対するバイオマーカーについては、GnP 療法 142 人を対象に検体を解析した。GnP 症例 (16 例) から WES 解析を用いてスクリーニングを行った。WES から得られた遺伝子型データについては、mFFX と同様の統計解析に加え、機能的意義が報告されている variant や、たんぱく質機能喪失を引き起こす可能性のある variant を抽出し、SNP 候補を選定した。その結果、6 つの SNP を選択し、検証解析では、GnP_SNP1 (特許出願前のため非公開) の SNP が好中球減少グレード4と有意な線形関係を示し

た (P=0.044)。mFFX 症例では GnP_SNP1 頻度と好中球減少の発生との線形傾向は認めなかった。多変量解析の結果、性別、治療前好中球数、GnP_SNP1 が、好中球減少グレード 4 発生に対する独立した危険因子として同定された (表 2)。また、この 3 因子の組み合わせによる予測モデルは、好中球減少グレード 4 発生に対して良好な識別能を示した (AUC 0.757; 図 2)。

表2. GnP 療法における好中球減少に対する単変量・多変量解析

Factor		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	(95% CI)	P value	OR	(95% CI)	P value
Age (years)	(Numerical)	0.991	(0.946-1.04)	0.710			
Sex	(Male vs. Female)	0.376	(0.159-0.887)	0.026	0.355	(0.14-0.93)	0.033
BMI (kg/m ²)	(Numerical)	1.02	(0.898-1.15)	0.792			
Baseline Neut count (×10 ⁹ /L)	(Numerical)	0.507	(0.334-0.769)	0.001	0.51	(0.33-0.79)	0.003
GnP_SNP1	(C/C, T/C vs. T/T)	3.49	(1.48-8.21)	0.004	4.33	(1.67-11.3)	0.003

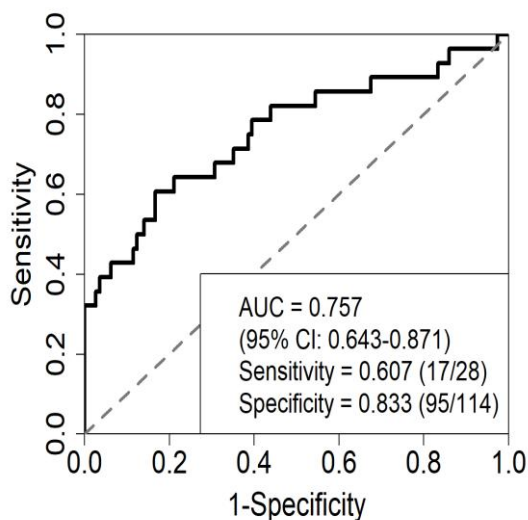


図2.GnP療法に対する GnP_SNP1, 治療前好中球数, 性別での予測モデル

以上より、*C11orf24*, GnP_SNP1 および臨床的背景因子の組み合わせは、膵がんに対する mFFX および GnP 療法の好中球減少発生を予測する有用な因子であり、それぞれの化学療法に特異的な予測バイオマーカーであることが明らかとなった。また、現在までのところ、GnP 療法と mFFX 療法のいずれにおいても治療効果と相関する遺伝子多型の同定には至っていない。

さらに、mFFX 療法と GnP 療法の治療選択を補助する体外診断薬として、*R3HCC1*, *C11orf24* および GnP_SNP1 の遺伝子多型を判別する DNA chip を試作し、性能検証を進めた。3 つの遺伝子多型領域を同時に増幅するプライマー配列および、1 枚の基板上で 3 つの遺伝子多型の遺伝子型 (リファレンスホモ、ヘテロ、バリエーションホモ) を判別するためのプローブ配列を設計し、ダイヤモンドライクカーボンを特徴とする基板を用いた試作品を作製した。人工遺伝子を挿入したプラスミドベクターにて 3 つの遺伝子多型の各遺伝子型を判別できることが確認され、臨床検体を用いて判別値のバラツキ測定までを終え、今後、臨床検体での測定精度の検証を予定している。

4. おわりに

切除不能膵がんに対する2つの標準治療であるmFFX療法およびGnP療法の副作用（好中球減少）を予測するバイオマーカーを同定し、産学連携にてDNAチップの試作品開発までを行った。引き続き、東洋鋼板株式会社との連携を深め、課題解決（社会実装）に向けた研究開発を進める。

5. 本研究の今後の計画

GnP療法の副作用予測精度については、さらなる精度向上に向けたバイオマーカーの追加が課題である。今後は、予測アルゴリズムの向上を検討した後に、開発した体外診断薬を用いて、多施設前向き臨床試験を実施し、臨床的意義を検証する。合わせて、副作用予測だけでなく治療効果予測バイオマーカーの開発を進める。

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

- ・膵がん化学療法における副作用発生リスクの予測を補助する方法（特願 2025-137573）、恒富亮一、兼定航、井岡達也、裕彰一、永野浩昭：国立大学法人山口大学
- ・知財非公開（2026年出願予定）、恒富亮一、尤曉琳、兼定弦、高橋秀典、永野浩昭：国立大学法人山口大学

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

- ・Kanesada G, Tsunedomi R, Nakagami Y, Matsui H, Shindo Y, Tomochika S, Akita H, Ioka T, Takahashi H, Nagano H. The *C11orf24* Gene as a Useful Biomarker for Predicting Severe Neutropenia in Modified FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer. *Cancer Science*, 2025, 116: 2008-2019.

(3) 本研究会の参加企業・団体名

東洋鋼板株式会社



競輪の補助事業

この報告書は、競輪の補助により作成しました。

<https://jka-cycle.jp/>