

学内グラント 終了時報告書

平成20年度 学内グラント報告書

Na チャネル遺伝子多型と神経障害予測による
大腸癌薬物療法の新しい投与法の開発

研究代表者 佐々木 康綱（埼玉医科大学 国際医療センター 腫瘍内科）

研究分担者 長島 文夫¹⁾，藤田 健一¹⁾，小森 哲夫²⁾

緒 言

切除不能大腸癌に対する標準治療のひとつに5FU／ロイコボリン／オキサリプラチン併用療法（FOLFOX療法）がある。白血球減少などの骨髄抑制や悪心、嘔吐、食欲低下などの消化器毒性に加えて、末梢神経障害はオキサリプラチンの特徴的な毒性の一つであり、手足、咽頭部、口唇周囲のしびれや痛みとして出現する。進行すると機能障害（感覚運動協調が必要な運動が困難；ボタンが留められない、箸がもてない、字が書けない、痛くて歩けないなど）をきたし、休業により軽減するが不可逆性のこともであるとされ、QOLを低下させる非常に厄介な副作用である。この末梢神経障害に対しては、計画的に治療を休止するStop and Go 投与法¹⁾やオキサリプラチンの投与前後にカルシウム／マグネシウムを投与すること^{2,3)}で神経毒性を軽減する方法などが検討されてきているが、確実な対応策に乏しく、早期同定と予防は重要と考えられる。

オキサリプラチンは電位依存型Naチャネルに作用することが示されている。SCN1A遺伝子は、電位依存型Naチャネルの α サブユニットをコードする遺伝子のひとつである⁴⁾。正常神経系では主に胎生期～幼生期に発現し、その遺伝子異常は先天性てんかんなどに関連している。一部のがん細胞で、SCN1Aが発現することが知られ、がんの進展、転移などに関与すると推定されている。長島らはSCN1A遺伝子の多型が、5FU／オキサリプラチン治療を受けた大腸がん患者における治療成績に影響を与えているかどうかの検討を行い、SCN1A遺伝子多型は生存期間、奏効割合、有害事象に関連することを報告している。今までに、がん患者において、このSCN1A遺伝子多型の報告はなく、オキサリプラチン投与大腸がん患者のQOLを改善さ

せるバイオマーカーとして期待されている。

一方、末梢神経障害の早期同定に関しては、オキサリプラチンによる不応期 (refractory period) の延長が大腸癌患者において報告されている^{5,6)}。末梢神経軸索に定常電流を通电して軸索膜を脱分極および過分極させた状態で矩形波を用いて末梢神経を電気刺激し、一定の誘発波振幅を得るために必要とされる電流量を計測すると、末梢神経軸索におけるNaチャネル、Kチャネルの機能変化から軸索興奮性を推定することが出来る⁷⁾。分担研究者の小森は、この計測系を用いて糖尿病性多発神経障害での軸索Naチャネル機能障害⁸⁾や、Issacs症候群でKチャネル機能障害⁹⁾を示してきた。不応期の測定が末梢神経障害の評価に有用である可能性があり、その適格性を判断することは意義深いと思われる。オキサリプラチンを含むレジメンで治療を行っている大腸がん患者を対象に、SCN1A遺伝子多型と不応期の測定を行い、バイオマーカーとしての有用性を探索的に検討することを目的とした研究を予定した。

材料と方法

- ①埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科でオキサリプラチンを含むレジメンで治療を行う大腸がん患者が対象となる。本研究は探索的研究であり、測定系・プロトコルの準備、解析などに半年間、患者登録に1年間、さらに登録の遅延などを加味して総研究期間は2年間を予定した。文書による同意が得られた場合に、本臨床研究を開始する。
- ②末梢血液からDNAを精製し、SCN1A遺伝子多型およびイオンチャネル・神経障害に関連すると思われる遺伝子の多型を解析し、臨床効果（奏効率、生存期間、有害事象発生割合など）との関連を探索的に検討する。（遺伝子多型研究のパート）
- ③治療導入に先立ち、埼玉医科大学病院神経内科を受

1) 埼玉医科大学 国際医療センター 腫瘍内科

2) 埼玉医科大学 医学部 神経内科

診し, Qtrac system (Digitimer 社製) を用い, 正中神経を前腕部で定常電流にて刺激し, 軸索膜電位を脱分極および過分極状態に保った時に一定振幅の誘発筋電位を得るのに必要な刺激電流量を目安として Na チャンネル, K チャンネル機能を推定する電気閾値緊張法 (threshold electrotonus) および不応期の測定を治療前評価として行い, オキサリプラチン導入後も定期的に神経学的診察および評価を行う。(神経学的不応期研究のパート)

結 果

Issacs 症候群では治療 (イオンチャンネル阻害薬) により, 電気閾値緊張法で見られる K チャンネル機能異常に改善が見られること⁹⁾などの経験をもとに, オキサリプラチンによる末梢神経障害での軸索機能の変化を経時的に追跡出来るように改良し (図 1, 図 2), 準備を完了した. さらに, 埼玉医科大学病院神経内科での診察および測定を盛り込んだ臨床試験プロトコールを作

Threshold reduction (%)

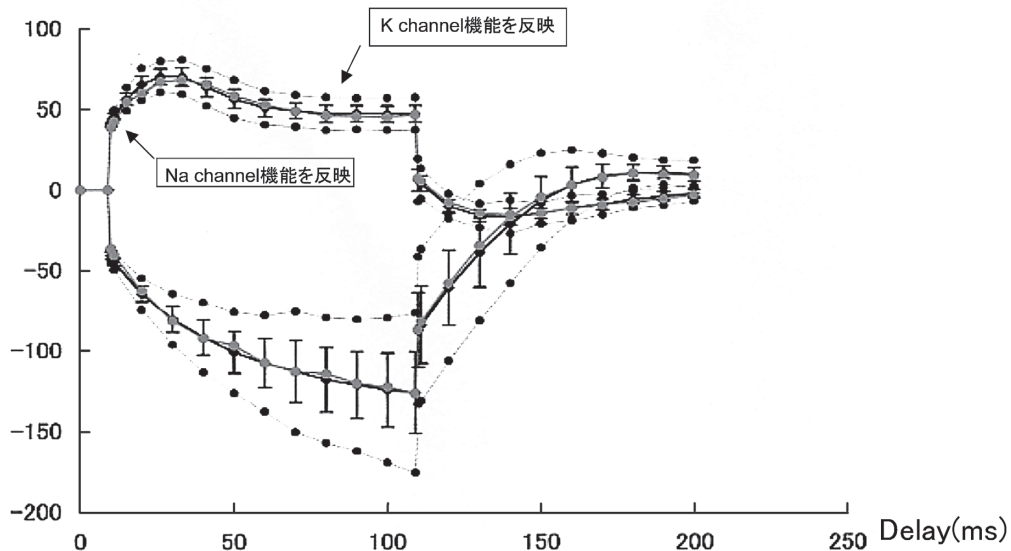


図 1. 電気閾値緊張法の波形. 正中神経を刺激, 短母指外転筋で記録する.

閾値電流変化率(%)

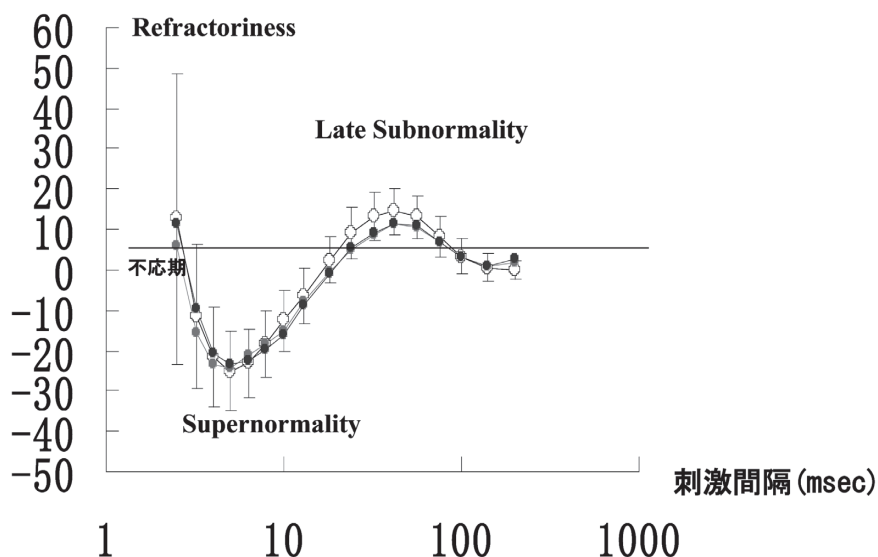


図 2. 軸索興奮性の回復曲線. Refractoriness は Na channel 機能の一側面を意味し, Supernormality は fast K channel の機能を推定することが可能で, Late subnormality は slow K channel の機能の指標と考えられる.

成した。また、遺伝子多型の解析に関する予備的検討を開始した。最終調整が済み次第、埼玉医科大学倫理委員会に提出し承認を得る予定である。

考察および研究成果

末梢神経軸索において軸索機能の変化を追跡出来るように準備を完了し、臨床試験開始の準備が完了したことは意義深い成果と考えられる。本研究申請時には、総研究期間を2年間の予定としていたが、単年度研究として許可を受けたため、現時点での研究成果をもって終了時報告とする。なお、研究代表者の所属変更が生じたため、研究代表者の変更(長島から佐々木へ変更)を行った。臨床研究の継続は、改めて検討したうえで決定するが、継続の場合には、倫理委員会の承認が得られ次第、患者登録を開始することになり、改めて終了後報告にて説明する。現時点での論文、学会発表、特許出願などはない。

引用文献

- 1) Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
- 2) Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-61.
- 3) Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188-9; author reply 9-90.
- 4) Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus—and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001;68:866-73.
- 5) Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin and axonal Na⁺ channel function in vivo. *Clin Cancer Res* 2006;12:4481-4.
- 6) Park SB, Goldstein D, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Kiernan MC. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2009;27:1243-9.
- 7) Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle and Nerve* 1998;21:137-58.
- 8) 田口崇人, 釘尾由美子, 清水俊夫, 金子正和, 小森哲夫 末梢神経伝導検査で異常を認めない糖尿病患者における電気生理学的検討—閾値電気緊張法を用いて— *臨床神経生理学* 2004;32:539
- 9) 田口崇人, 小森哲夫, 近藤清香, 菱沼亜紀子, 大島裕紀, 荒尾正人, 他 2例のIssacs症候群における閾値電気緊張法(threshold electrotonus)所見の検討 *臨床神経生理学* 2007;35:459