

2) Ueno M, Niwa T, Ohkawa S, Amano A, Masaki T, Miyakawa K, Yoshida T ; The usefulness of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in advanced pancreatic cancer Pancreas 38(6): 644-648,2009

2. 学会発表

1) 上野誠、丹羽徹、大川伸一、坂本康成、宮川薫、吉田哲雄： 膵癌診断における FDG-PET と MRI 拡散強調画像の比較について 日本消化器病学会誌 106,supple,A326,2009

2) M.Ueno,S. Ohkawa, Y. Sakamoto, K. Miyakawa, Y. Miyagi : The analysis of EGFR expression and EGFR mutations in advanced pancreatic cancer.ASCO2009 2009/5/29-6/2 Proc Am Soc Clin Oncol (abstract no. e15629), 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

研究分担者 宮田 佳典 佐久総合病院 胃腸科医長

研究要旨 小腸癌の腹膜播種に対して FOLFOX 療法を行った。生存期間の中央値は 31 ヶ月で、2 例で 30 コース以上一次治療を継続している。FOLFOX 療法は CDDP が使いにくい腹膜播種にも使用できることから胃癌腹膜播種への治療応用が期待できる。

A. 研究目的

胃癌の腹膜転移は腸閉塞、水腎症、腹水、閉塞性黄疸など化学療法と不利な条件を有することが多い。小腸癌は早期発見が困難であり腹膜播種から診断される事も多い。腹膜播種を伴う小腸癌に対する化学療法の検討から胃癌腹膜播種への治療法を探る。

B. 研究方法

2004 年 1 月から 2009 年 3 月までにダブルバルーン小腸内視鏡等により空腸・回腸癌と確定診断された 8 症例を対象とし、後方視的に化学療法の効果と安全性を検討した。

（倫理面への配慮）

患者を特定できる情報を公開しない。

C. 研究結果

対象者の年齢は中央値 61 歳（範囲 45～83 歳）、男：女=4:4、空腸：回腸=6:2、Stage II/III/IV=2/2/4、Stage IV 症例の転移臓器は腹膜 3、肝 2、リンパ節 1、全例で原発巣切除が行われた。Stage IV の 4 例に化学療法が行われた。FOLFOX 3 例、S-1 1 例。

腹膜播種 3 症例の生存期間はそれぞれ 20+, 31, 32+ ヶ月である。2 例が FOLFOX→sLV5FU2 を一次治療として 30 コース以上継続している。RECIST 評価可能病変を有する 2 症例では CR1 例、SD1 例であった。FOLFOX 3 症例の grade 3 以上の有害事象は好中球減少 2、感染 1 (PTCD 閉塞による胆道感染) であった。

D. 考察

今回の検討から小腸癌腹膜播種症例に対

する FOLFOX 療法が有効な治療法である可能性が示唆された。オキサリプラチンはシスプラチンと違い大量輸液を必要としないことや腎障害のリスクが低いことなどから腹膜播種には使用しやすい薬剤である。

すでに欧米では胃癌に対してオキサリプラチンの使用が認められている。本邦では現在シスプラチンとオキサリプラチンの比較試験が開始されたところである。今後、胃癌の腹膜転移症例への治療法として研究を展開すべき薬剤であると考えられた。また小腸癌は患者数が少なく標準治療が確率されていない。FOLFOX 療法は標準治療となる可能性が示唆された。

E. 結論

FOLFOX 療法は小腸癌の腹膜転移に対して有効性が期待される。今後胃癌腹膜播種への治療応用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

第 47 回日本癌治療学会学術集会 (2009 年 10 月横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

研究分担者 奥野 達哉 神戸大学消化器内科 特定助教

研究要旨 抗がん剤血中濃度、患者遺伝子解析による消化器癌の化学療法に対する治療効果、並びに有害事象出現予測因子の解明

A. 研究目的

近年、消化器癌に対する化学療法（放射線化学療法）の有効性が次第に明らかになってきており、食道癌では手術と同等の成績が示されるようになり、また他の消化器癌でも延命や QOL の向上に寄与できることが明らかになってきている。しかし、化学療法（放射線化学療法）の普及とともに問題点も浮上しており、一つは有害事象の出現予測が困難であること、もう一つは治療効果の個人差が大きいことである。すなわち、同じ容量の薬剤使用、同じ病期であっても有害事象の程度、治療効果は個人差が非常に大きいことが判明している。しかしながら、副作用、治療効果の症例ごとの差異が一体何に起因するのかは未だに解明されておらず、治療前にそれを予測することは困難である。そこで我々は、遺伝子多型、癌組織における癌関連遺伝子の発現や、治療中の患者個々抗がん剤血中濃度と有害事象、治療効果との関連性について検討することとした。

B. 研究方法

説明者が説明文書にのっとして本研究内容を説明し、対象患者がこの内容を十分に理解し、かつ「研究協力への同意書」に自署することにより研究協力への同意を表明した場合、約 5ml の血液を通常の静脈採血法で採取する。また消化管内視鏡検査時に生検鉗子により癌組織を約 1mm 径を 1~2 カ所採取する。提供された試料は共同研究機関である神戸大学薬剤部に提供され、薬物

血中濃度測定、血液と生検組織からの DNA、RNA 抽出を行う。消化器癌に対する（放射線）化学療法における有害事象、治療効果と関連の可能性のある遺伝子型を網羅的に解析し、治療効果や副作用と関連した遺伝子型の同定を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、厚生科学審議会が平成 12 年に定めた「遺伝子解析研究に付随する倫理的問題等に対応するための指針」並びに平成 13 年 3 月 29 日に文部科学省、厚生労働省、経済産業省の 3 省庁合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の特殊性を十分考慮し作成され、当院の倫理委員会も承認している。

C. 研究結果

以前、我々は、食道癌 Stage II/III 患者における FP-RT 療法の治療効果において、CR（腫瘍消失）率からみれば TS 遺伝子の 5'-TSER が 3R である群、3'-TSUTR に 6bp の挿入がある群、GSTP1-105 位が Val である群において CR 率が高く、予後因子である（Favourable genotype）可能性を認めた為、3 遺伝子型のうち 2 個以上を持つ患者群と、1 個以下しか持たない群の生存曲線比較を行った（combined analysis）結果、Stage II/III 食道癌患者の予後を推定でき

得る可能性を見出した (P=0.0197) 為、Favourable genotype を複数伴う事が生存予後に関して重要であるとの論文報告を行った (Am J Clin Oncol. 2007;30(3):252-7)。今回我々は食道癌放射線化学療法患者において、

CDDP (シスプラチン) を NDP(ネダプラチン)に変更した患者群では、持続点滴されている 5FU の血中濃度が大きく影響を受けること見出した (Int. J. Med. Sci.2009; 6(6):305-311)。

D. 考察

NDP(ネダプラチン)は、CDDP (シスプラチン) に比し、輸液による Hydration も不要で、腎機能低下症例に好んで使われる傾向にあるが、今回我々は 5FU の血中濃度が大きく影響を受けること見出した。少数例の報告で治療効果に影響を与えているかどうかは不明なものの、併用する白金製剤によって、5FU の血中濃度が大きく影響を受けるとの結果は、注目に値すると考えられた。

E. 結論

食道癌患者における FP-RT 療法の治療効果において TS 遺伝子型や、GSTP 遺伝子型が、また、CDDP (シスプラチン) の代用として NED(ネダプラチン)を使用する場合、持続点滴されている 5FU の血中濃度が大きく変化し、ひいては治療効果にまで影響を与える可能性があることを見出した。今後、この分野の研究が食道癌化学放射線療法患者だけでなく進行消化器癌患者に対する治療成績向上の一助とするため、今後とも検討を重ねる所存である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Kuwahara A, Yamamori M, Nishiguchi K, Okuno T, Chayahara N, Miki I, Tamura T, Inokuma T, Takemoto Y, Nakamura T, Kataoka K, Sakaeda T.

Int. J. Med. Sci.2009; 6(6):305-311

2) 食道がん化学放射線療法における5フルオロウラシル血漿中濃度と副作用とのとの相関、栗原晶子, 山森元博, 中村 任, 西口工司, 奥野達哉, 茶屋原菜穂子, 三木生也, 田村孝雄, 平井みどり, 片岡和三郎, 柴田敏之、TDM研究、2009; 26(1):7-13.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

研究分担者 山口研成 埼玉県立がんセンター 消化器内科副部長

研究要旨 1) 腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-Fuci vs MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験に参画する 2) 胃癌患者から分離された H pylori 株から発がんに関与する因子を探索する 3) 大腸癌切除検体から遺伝子解析、臨床像を検討する
その系を胃癌に応用し遺伝子変異と臨床像を検討する

A. 研究目的

- 1) 腹膜転移を有する胃癌患者の標準化学療法を確立する。
- 2) 胃癌患者から分離された H pylori 株からの胃癌発生のメカニズムの解析。
- 3) 胃癌の遺伝子変異と臨床像の相関、治療効果予測因子の探索的検討。

(microsatellite instability の status に大腸癌を分け臨床像を比較、及び臨床応用を目的とした系を確立する)

B. 研究方法

- 1) 「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法(5-Fuci) vs MTX+5-FU 時間差療法(MF)による第三相(JCOG0106-MF)試験」、および「初回化学療法不応(フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対して不応)の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する best available 5-FU 療法 vs Paclitaxel 少量分割療法によるランダム化第Ⅱ相(JCOG0407)試験」に参画する。
- 2) H. pylori が誘導する炎症性サイトカインが胃癌形成にどう関わるのかを研究する。
- 3) 当院で切除された大腸癌の切除検体から遺伝子を解析、臨床経過と合わせその特徴を明らかにする。確立された系を胃癌に応用し、検証する。

(倫理面への配慮)

当院の切除材料は各倫理指針に則り患者に検体保存の同意を取得し、保存している。研究内容についてはテーマごとに倫理委員会、臨床研究審査委員会の審議に諮る。

C. 研究結果

- 2) Tip alpha (TNF-alpha inducing protein)が H.pylori の胃粘膜障害と癌化に重要な役割りを有することを見いだした。また、Tip alpha が癌化の誘導する過程で細胞表面のヌクレオリンに結合することを見いだした。
- 3) MSI-L の大腸癌における suppressor pathway を解明した。MSI-L 大腸癌は MSS 大腸癌に類似するものの、KRAS 変異の果たす役割が異なっている。

D. 考察

- 2) まだ、H pylori から分泌された Tip alpha が、胃の上皮細胞に入り込むメカニズムについてはまだ不明である。現在、ヌクレオリンが Tip alpha と結合することを見いだしたことを糸口に胃癌発がんのメカニズムについて検討中である。
- 3) MSI-L の臨床像を遺伝子の変異と合わせ解析した。近年、大腸癌治療で分子標的薬剤と KRAS などの遺伝子変異が抗癌剤有効性のマーカーであることが明らかになってきた。胃癌でも分子標的薬剤が開発されているために本系を胃がんにおいても応用し検討する予定である。

E. 結論

Tip alpha は Tip alpha を介して H pylori の胃上皮の癌化に関与する可能性を見いだした。

大腸癌 MSI-L の suppressor pathway を解明した。その課程で KRAS BRAF p53 遺伝子変異を解析する系を確立し胃癌への応用

を進めている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Koizumi W, Akiya T, Sato A, Yamaguchi K, Sakuyama T, Nakayama N, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Sekikawa T; Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG GI Group).

Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group, TCOG GC-0501 trial. Jpn J Clin Oncol. 2009 Nov;39(11):713-9.

2) Koizumi W, Akiya T, Sato A, Sakuyama T, Sasaki E, Tomidokoro T, Hamada T, Fujimori M, Kikuchi Y, Shimada K, Mine T, Yamaguchi K, Sasaki T, Kurihara M.

Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Aug 30.

3) Asaka SI, Arai Y, Nishimura Y, Yamaguchi K, Ishikubo T, Yatsuoka T, Tanaka Y, Akagi K. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during

the progression from Dukes' A to Dukes' B. Carcinogenesis. 2009 Jan 15.

4) Koizumi W, Boku N, Yamaguchi K, Miyata Y, Sawaki A, Kato T, Toh Y, Hyodo I, Nishina T, Furuhashi T, Miyashita K, Okada Y. Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2009 Oct 14.

5) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A; for the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. Lancet Oncol. 2009 Oct 7.

6) Watanabe T, Tsuge H, Imagawa T, Kise D, Hirano K, Beppu M, Takahashi A, Yamaguchi K, Fujiki H, Suganuma M. Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor-alpha inducing protein: a carcinogenic factor of Helicobacter pylori. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Jan 5.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊浩一郎、 白尾國昭 (分担執筆)	Biochemical modulation	西條長宏 西尾和人	がん化学療法・ 分子標的治療 update	中外医学社	東京都	2009	406-409
平島詳典、 白尾國昭 (分担執筆)	消化管	入門腫瘍 内科学編集 委員会	入門腫瘍内科学	篠原出版 新社	東京都	2009	140-143
瀧内比呂也	胃がん	入門腫瘍内 科学編集委 員会	入門腫瘍内科学	篠原出版 新社	東京都	2009	144-147
瀧内比呂也	消化管毒性なぜ 起こる？起こった らどうする？～ 発生机序とその薬 学的対策～下痢	大村健二	がん患者の 栄養管理	南山堂	東京都	2009	35-41
瀧内比呂也	胃がん－進行胃が んの標準治療と臨 床研究	西條長宏 西尾和人	がん化学療法 ・分子標的治療 update	中外医学社	東京都	2009	631-634
山口研成	胃癌	日本臨床 腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京都	2009	483-494

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Shirao K</u> , Yoshino T, Boku N, Kato K, Hamaguchi T, Yasui H, Yamamoto N, Tanigawara Y, Nolting A, Yoshino S	A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors	Cancer Chemother Pharmacol	64(3)	557-64	2009
Takahari D, Yamada Y, Okita NT, Honda T, Hirashima Y, Matsubara J, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Shimoda T	Relationships of insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor expression to clinical outcomes in patients with colorectal cancer	oncology	76(1)	42-48	2009
Muro K, Yoshino T, Doi T, <u>Shirao K</u> , <u>Takiuchi H</u> , Hamamoto Y, Watanabe H, B B Yang, Asahi D	A Phase 2 Clinical Trial of Panitumumab Monotherapy in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Int J Clin Oncol	14(2)	143-9	2009
Hirashima Y, Yamada Y, Matsubara J, Takahari D, Okita N, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Taniguchi H, Shimoda T	Impact of vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, and 3 expression on the outcome of patients with gastric cancer	Cancer Sci	100 (2)	310-315	2009
Nishida T, Takahashi T, Nishitani A, Doi T, <u>Shirao K</u> , Komatsu Y, Nakajima K, Hirota S	Sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene	Int J Clin Oncol	14(2)	143-9	2009
Natsuko Tsuda Okita, Yasuhide Yamada, Daisuke Takahari, Yosinori Hirashima, Junichi Matsubara, Ken Kato, Tetsuya Hamaguchi, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yasuhiro Shimada, Hirokazu Taniguchi and	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Expression as a Prognostic Marker for Survival in Colorectal Cancer	Jpn J Clin Oncol	39(5)	595-600	2009

Tadakazu Shimoda					
Toshihiko Doi, Atsushi Ohtsu, Makoto Tahara, Tomohide Tamura, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yasuhide Yamada, Satoru Otani, Bing-Bing Yang, Masayuki Ohkura, Tomoko Ohtsu	Safety and pharmacokinetics of panitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors	Int J Clin Oncol	14	307-314	2009
Takashima A, <u>Shirao K</u> , Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y	Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naive advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis	J Cancer Res Clin Oncol	136 (2)	243-248	2009
Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, <u>Shirao K</u> , Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, <u>Yamaguchi K</u> , <u>Takiuchi H</u> , <u>Nasu J</u> , Ohtsu A	Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study	Lancet Oncol	10 (11)	1063-1069	2009
坂下博之、 <u>白尾国昭</u>	腫瘍内科の現状と展開 I. がん薬物療法の展開 4. 固形がんの標準的薬物療法 2) 消化器癌	日本内科学会雑誌	98 卷 8 号	30-37	2009
Kajiwara T, Nishina T, Hyodo I, Moriwaki T, Endo S, <u>Nasu J</u> , Hori S, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M	High orotate phosphoribosyltransferase gene expression predicts complete response to chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus	Oncology	76 (5)	342-349	2009
<u>那須淳一郎</u> 、森田晴子、井上美穂、田所かおり、大住省三、久保義郎、青儀健二郎、谷水正人	一般ウェブ閲覧者および医師の家族歴聴取に関する意識調査	家族性腫瘍	9(1)	17-23	2009
<u>那須淳一郎</u>	高齢者の消化器がんの治療	腫瘍内科	3(5)	530-534	2009

Koizumi W, <u>Takiuchi H</u> , Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, Komatsu Y, Tsuburaya A	Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study)	Annals of Oncology		Epub ahead of print	2009
Hiroya Takiuchi	Combination therapy with S-1 and irinotecan (CPT-11) for advanced or recurrent gastric cancer	Gastoric Cancer	12(1)	55-59	2009
瀧内比呂也	2008 大腸癌化学療法の特ピック～抗 EGFR 抗体～	大阪医科大学雑誌	68(1)	52-53	2009
瀧内比呂也	胃癌における Second-Line 化学療法・分子標的治療の進歩	癌と化学療法	36(5)	717-720	2009
後藤昌弘、 <u>瀧内比呂也</u>	胃がんの治療各論	Oncology Nursing	3 (2)	1-4	2009
瀧内比呂也	切徐不能進行・再発大腸がんに対する化学療法の今	Mebio	26 (10)	40-46	2009
吉田元樹、 <u>瀧内比呂也</u>	切徐不能進行・再発大腸癌の化学療法	外科治療	101 (4)	487-502	2009
瀧内比呂也	7 日間でわかる！胃がんの治療とケア完全マスター ～化学療法	消化器外科 NURSING	14 (11)	55-60	2009
瀧内比呂也	転移性大腸癌に対する“私”の治療－1st, 2nd, 3rd line 治療	INTESTINE	13(6)	593-597	2009
瀧内比呂也	大腸癌に対する補助化学療法の現状－欧米とわが国における現状	癌と化学療法	36 (11)	1826-1828	2009
Koizumi W, Akiya T, Sato A, <u>Yamaguchi K</u> , Sakuyama T, Nakayama N, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Sekikawa T; Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG GI Group)	Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group, TCOG GC-0501 trial	Jpn J Clin Oncol	39 (11)	713-719	2009

Koizumi W, Akiya T, Sato A, Sakuyama T, Sasaki E, Tomidokoro T, Hamada T, Fujimori M, Kikuchi Y, Shimada K, Mine T, <u>Yamaguchi K</u> , Sasaki T, Kurihara M	Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study	Cancer Chemother Pharmacol		Epub ahead of print	2009
Koizumi W, Boku N, <u>Yamaguchi K</u> , Miyata Y, Sawaki A, Kato T, Toh Y, Hyodo I, Nishina T, Furuhata T, Miyashita K, Okada Y	Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer	Ann Oncol		Epub ahead of print	2009
Asaka SI, Arai Y, Nishimura Y, <u>Yamaguchi K</u> , Ishikubo T, Yatsuoka T, Tanaka Y, Akagi K	Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B	Carcinogenesis	30(3)	494-499	2009
Watanabe T, Tsuge H, Imagawa T, Kise D, Hirano K, Beppu M, Takahashi A, <u>Yamaguchi K</u> , Fujiki H, Suganuma M	Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor-alpha inducing protein: a carcinogenic factor of Helicobacter pylori	J Cancer Res Clin Oncol		Epub ahead of print	2010
Kuwahara A, Yamamori M, Nishiguchi K, <u>Okuno T</u> , Chayahara N, Miki I, Tamura T, Inokuma T, Takemoto Y, Nakamura T, Kataoka K, Sakaeda T.	Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma	Int. J. Med. Sci	6(6)	305-311	2009
栞原晶子, 山森元博, 中村 任, 西口工司, <u>奥野達哉</u> , 茶屋原菜穂子, 三木生也, 田村孝雄, 平井みどり, 片岡和三郎, 柴田敏之	食道がん化学放射線療法における5-フルオロウラシル血漿中濃度と副作用とのとの相関	TDM 研究	26(1)	7-13	2009

奥野達哉	大腸がんに使われる分子標的治療薬	臨床腫瘍プラクティス	5(4)	335-343	2009
K Amagai, R Matsumoto, M Oozek, S Fujieda, M Araki, M GOoto	S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer	European Journal of Cancer	7	384	2009
大関瑞治, 天貝賢二, 荒木眞裕, 五頭三秀	当院での進行・再発大腸癌に対するベバシズマブを併用した化学療法への検討	日本消化器病学会雑誌	106	A843	2009
Miyakawa K, Tarao K, Ohshige K, Morinaga S, <u>Ohkawa, S</u> , Okamoto N, Shibuya A, Adachi S, Miura Y, Fujiyama S, Miyase S, Tomita K	High serum alanine aminotransferase levels for the first three successive years can predict very high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child Stage A HCV-associated liver cirrhosis	Scand J Gastroentero	44	1340-1348	2009
Furuse J, Okusaka T, <u>Ohkawa S</u> , Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi T, Sato T	A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer	Cancer Chemother Pharmacol	65	113-120	2009
Ueno M, Niwa T, <u>Ohkawa S</u> , Amano A, Masaki T, Miyakawa K, Yoshida T	The usefulness of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in advanced pancreatic cancer	Pancreas	38(6)	644-648	2009
Matsumoto K, <u>Sawaki A</u> , et al	Ruptured pseudoaneurysm of the splenic artery complicating endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for pancreatic cancer	Endoscopy	42	27-8	2010
Takayama R, <u>Sawaki A</u> , et al	Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma	J Gastroenterol	45	52-59	2010
<u>Sawaki A</u> , et al	Clinical impact of radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer	J Gastroenterol	44	1209-14	2009

Matsuo K, <u>Sawaki A</u> , et al	Association of prostate stem cell antigen gene polymorphisms with the risk of stomach cancer in Japanese	Int J Cancer	15	1961-4	2009
Mizuno N, <u>Sawaki A</u> , et al	Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA	J Gastroenterol	44	742-50	2009
小山恒男、友利彰寿、高橋亜紀子、北村陽子、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	未分化型粘膜内癌に対するESDの成績と長期予後	胃と腸	44	101-117	2009
小山恒男、高橋亜紀子、北村陽子、友利彰寿、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	早期胃癌の治療 ESDによる早期胃癌の治療	胃と腸	44	686-693	2009
浜内 諭、堀田欣一、小山恒男、 <u>宮田佳典</u> 、友利彰寿、高橋亜紀子、北村陽子、石川 健、植松 大	緊急ダブルバルーン内視鏡が診断に有用であった出血性メッケル憩室の1例	ENDOSCOPIC FORUM	25	39-43	2009
小山恒男、高橋亜紀子、北村陽子、友利彰寿、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	食道がんの内視鏡的治療	診断と治療	97	2242-2248	2009
篠原知明、堀田欣一、小山恒男、 <u>宮田佳典</u> 、友利彰寿、高橋亜紀子、北村陽子、他	境界不明瞭な隆起性病変	消化器内視	21	1349-1357	2009
高橋亜紀子、小山恒男、友利彰寿、北村陽子、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	NBIによる食道小扁平上皮癌の存在診断	胃と腸	44	1668-1674	2009
Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, <u>Hatake K.</u>	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer	Cancer Sci		in press	2010
Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Kuboki Y, Ichimura T, Ozaka M, Ogura M, Fujiwara Y, Matsueda K, Konishi F, <u>Hatake K.</u>	Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab	Med Oncol		in press	2009
Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Muto T,	Management of allergic reactions to oxaliplatin in colorectal cancer patients	J Support Oncol	6(8)	373-378	2008

Konishi F, <u>Hatake K.</u>					
Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, Matsusaka S, Shinozaki E, Oya M, Ueno M, Yamaguchi T, Muto T, Konishi F, <u>Hatake K.</u>	Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution	Surg Today	39(1)	27-31	2009
Suenaga M, Mizunuma N, Shouji D, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Oya M, Yamaguchi T, Muto T, <u>Hatake K.</u>	Modified irinotecan plus bolus 5-fluorouracil/L-leucovorin for metastatic colorectal cancer at a single institution in Japan	J Gastroenterol	43 (11)	842-848	2008
Chin K, Baba S, Hosaka H, Ishiyama A, Mizunuma N, Shinozaki E, Suenaga M, Kozuka T, Seto Y, Yamamoto N, <u>Hatake K.</u>	Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus: report of 12 cases from single institution experience	Jpn J Clin Oncol	38(6)	426-431	2008
Kuboki Y, Ichimura T, Ogura M, Matsuda M, Suenaga M, Shinozaki E, Matsuzaka S, Chin K, Mizunuma N, <u>Hatake K.</u>	Safety and efficacy analysis of FOLFOX4 regimen in elderly compared to younger colorectal cancer patients	Gan To Kagaku Ryoho	35(5)	781-785	2008 Japan se
Matsuda M, Matsusaka S, Kuboki Y, Itimura T, Ogura M, Suenaga M, Syouji D, Watanabe C, Chin K, Mizunuma N, <u>Hatake K.</u>	Retrospective analysis of FOLFOX4 neurotoxicity for recovery from advanced colorectal cancer	Gan To Kagaku Ryoho	35(3)	461-466	2008 Japan se

IV. 研究成果の刊行物・別刷

4

Biochemical modulation

Biochemical modulation (BCM)とは、ある抗がん剤 (effector) の効果を最大限に発揮するために、他の抗がん剤もしくは薬剤を modulator として併用することにより、薬理動態を選択的に変化させ、抗がん作用を増強させたり副作用を軽減させたりすることである。modulator の併用時期によっても、effector の薬理動態が変化することがわかっており、多剤を併用した抗がん剤治療を実施するうえできわめて重要な概念であると考えられている。以下に、消化器がんおよび呼吸器がんなどで使用される代表的薬剤のうち、BCMに関連する薬剤やレジメンについていくつか紹介する。

1. 5-Fluorouracil (5-FU)

フッ化ピリミジン系の代謝拮抗剤の抗がん剤である 5-FU は、RNA を構成している 4 種類の主な塩基のうちの一つである uracil の 5 位の水素がフッ素に置換されている。5-FU の作用機序は、① 5-FUTP (fluorouridine triphosphate) が、UTP (uridine triphosphate) の代わりに RNA に取り込まれることによる RNA のプロセッシングの阻害と② 5-FU の代謝産物である FdUMP (fluorodeoxyuridine monophosphate) による TS (thymidylate synthase) 阻害を介した DNA 合成低下と考えられている。図 1 にその代謝経路と modulator の作用部位を示す¹⁾。

1) Methotrexate (MTX)

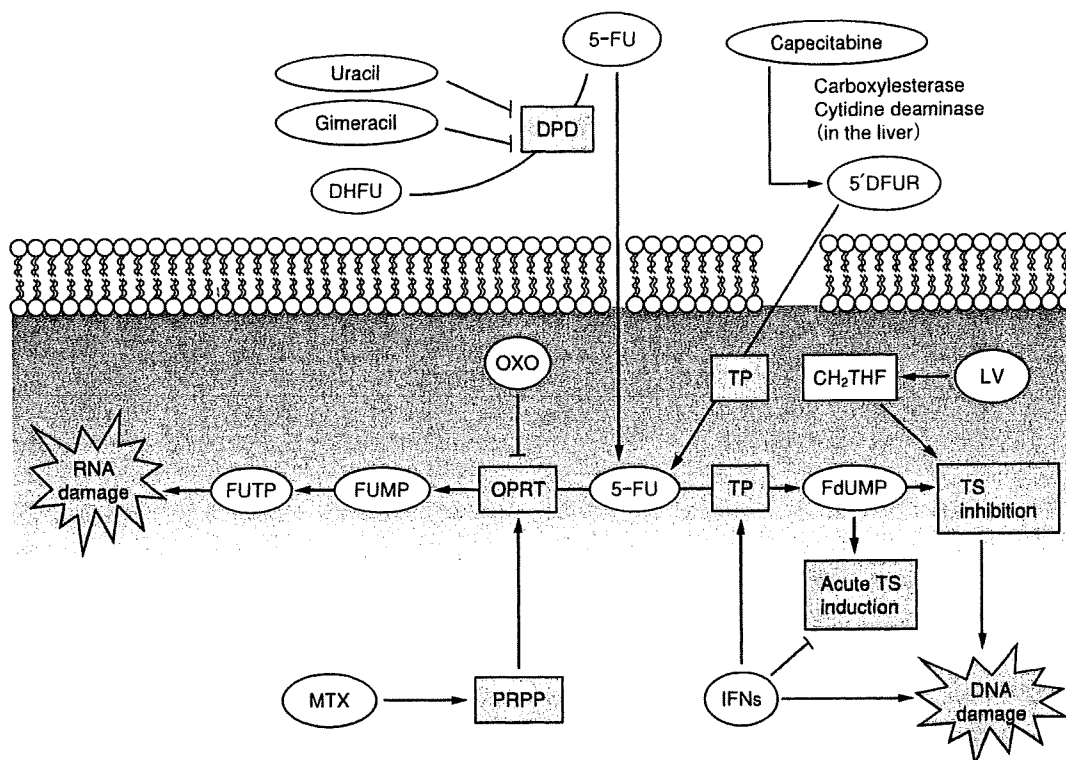
1977 年に Bertino らは、Sarcoma 180 担がんマウ

スを用いた研究にて、MTX (Methotrexate) 投与 2 時間後に 5-FU を投与する場合には、抗がん作用の相乗効果が得られる一方、5-FU と同時もしくは 5-FU 投与後に MTX 投与された場合には、同様の効果が得られないことを報告した。また、Cadman らは、マウス L1210 細胞細胞内の 5-fluorouracil ribonucleotide 濃度や 5-fluoro-2'-deoxyuridylate 濃度が MTX 濃度に依存して上昇し、MTX 前投与により 5-FU の抗腫瘍効果が高まることを報告している²⁾。MTX による強いプリン合成阻害は、phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) の細胞内蓄積を起こす。この PRPP が 5-FU を 5-FUMP に変える orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) の基質になっているため、MTX の前投与により PRPP は増加し、5-FU から 5-FUMP、さらには 5-FUTP への代謝を促進させ、5-FUTP の RNA への取り込みが増加した結果、抗がん作用が増強されると考えられている。

大腸がんに対して行われた MTX/5-FU 時間差投与方法は、メタアナリシスにて奏効率および生存期間の改善を認めたが³⁾、その最適な投与方法に関する結論は得られていない⁴⁾。本邦では、腹膜転移を有する胃がん症例を対象に 5-FU 持続静注療法対 5-FU/MTX 時間差療法の大規模比較試験 (JCOG0106) の登録がすでに終了しており、試験の結果の公表が待たれている。

2) Lecovorin (LV)

LV には *d* 型と *l* 型の光学異性体が存在するが、本邦では、活性体である *l* 型が承認されている。



Nat Rev Cancer. 2003; 3(5): 330-8を改変

図 1 5-FU の代謝と modulator の作用

5-fluorouracil (5-FU). Fluorouridine triphosphate (FUTP). Methotrexate (MTX). Pphosphoribosyl pyrophosphate (PRPP). Orotate phosphoribosyl transferase (OPRT). Leucovorin (LV). 5,10-methylene tetrahydrofolate (CH_2THF). Thymidylate synthase (TS). fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP). Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Interferons (IFNs). Thymidine phosphorylase (TP). 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'DFUR).

一般的に、がん細胞内には還元型葉酸が減少している。5-FU から代謝された FdUMP が TS と効果的に結合するためには還元型葉酸が必要となるため、5-FU に併用する LV はその葉酸を補うことを目的としている。LV は、がん細胞内で 5,10-Methylene-tetrahydrofolate (CH_2THF) となる、 CH_2THF の存在下において FdUMP は TS と強固に結合し DNA 障害を高めると考えられている^{5,6)}。

進行大腸癌に対して行われた 5-FU/LV 療法と 5-FU 単独療法とのメタ・アナリシスでは、奏効率は 21%, 11% (odds ratio, 0.53; 95%信頼区間: 0.44-0.63; $p < .0001$) と 5-FU/LV 療法が有意に優れていた。生存期間でも、11.7ヵ月、10.5ヵ月、(ハザ-

ド比, 0.90; 95%信頼区間: 0.87-0.94; $p < .004$) と 5-FU/LV 療法で延長を認めた^{7,8)}。現在では、5-FU/LV の BCM 考え方が基本となって大腸癌の標準治療がつけられている。

3) Uracil/Tegafur (UFT)

5-FU は、生体内で速やかに dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) によって dihydrofluorouracil (DHFU) へ分解される。投与された 5-FU の約 85% は DPD により分解される。UFT は uracil と 5-FU のプロドラッグである tegafur (FT) を 4:1 で混合した薬剤である。FT は、体に吸収されて肝臓まで達し、主として肝ミクロゾーム P450 (CYPsA6)

により徐々に5-FUに変換される。uracilを加えることで、DPDが飽和化され、結果的に5-FUの活性が高められる。

4) Tegafur/Gimeracil/Oteracil Potassium

FT, Gimeracil (5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine; CDHP), Oteracil Potassium (Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate; oxo)の3成分を1:0.4:1で配合した経口抗悪性腫瘍剤が本邦にてS-1として開発された。CDHPは、主として肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のDPDを選択的に阻害(可逆的)することにより、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。その結果として腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチド(FUMPなど)が高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強作用を発揮する。一方、oxoは、主として消化管組織に分布してOPRTを選択的に阻害し、5-FUからFUMPへの生成を選択的に抑制する。その結果、5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく、消化管障害が軽減されると考えられている。

進行胃がんに対する5-FU, S-1, CPT-11+CDDPの3アームを用いた第Ⅲ相試験(JCOG9912試験)において、S-1群は5-FU群に対する非劣性が証明され、毒性の発現もきわめて低率であった。なお、CPT-11+CDDP群は5-FU群に対しOSにおいて優越性を証明することはできず、しかも毒性の発現は他の治療群に比べて明らかに高率であった。JCOG9205では、5-FU単剤に対する5-FU+CDDPの優越性が示せなかったが、S-1+CDDP療法の進行胃がんに対する効果をS-1単独療法と比較した第Ⅲ相試験(SPIRITS trial)では、S-1+CDDP療法が、S-1単独療法に比べて、有効で忍容性にも優れており、S-1+CDDP療法は進行胃がんの標準治療の一つであると考えられている。しかしながら、2009 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI)で、米M. D. Anderson Cancer CenterのAjani氏によって進行胃がんに対するS-1+CDDP併用療法と5-FU+CDDPの併用(FP)療法を比較する第3相試験「FLAGS」の結果、主要評価項目であった全生存についてはハザード比0.92

(95%信頼区間0.80-1.05)、全生存期間中央値はS-1+CDDP群が8.6カ月、5-FU+CDDP群が7.9カ月で、統計学的な優越性を示すことができなかったことが報告された。これらの臨床試験は、CDHPとoxoのmodulatorとしての作用を直接示すものではないが、BCMを利用した薬剤であるS-1を胃がんの標準治療なかでどのように使用すべきかを考える上で重要であると思われる。

5) Capecitabine

狭義のBCMではないが、肝臓でのDPDによる5-FUの分解を避けるために5-FUのプロドラッグとして開発されたcapecitabineは、5-FUのmodulationの面では重要であるため本項にて簡単に紹介する。Capecitabineは、肝臓内にあるcarboxyesteraseやcytidine deaminaseによって5'-deoxy-5-fluorouridine(5'-DFUR)に変換される。正常組織に比べて腫瘍内のthymidine phosphorylase(TP)やuridine phosphorylase(UP)によって5'-DFURはさらに5-FUに変換される。

胃がんのS-1と同様に、capecitabineも大腸がん治療でのキードラッグの一つとなっている。転移性大腸がんの一次治療として、capecitabineと5-FU/LVを比較した第Ⅲ相試験では、奏効率はcapecitabine群で有意に高かった(24.8% vs 15.5%; $p = .005$)が、無増悪期間は4.3カ月 vs 4.7カ月(log-rank $p = .72$)、治療成功期間は4.1カ月 vs 3.1カ月($p = .19$)、全生存期間12.5カ月 vs 13.3カ月($p = .974$)と同等であった⁹⁾。

6) Interferon (IFN)

IFNは、thymidine phosphorylase(TP)活性を高め、5-FUによる早期TS増加やDNA合成を阻害することで、5-FUの抗がん作用を増強することが*in vivo*の実験により明らかになった^{10,11)}。

しかしながら、Hausmaningerらの報告では、奏効率、治療成功期間、生存期間ともにIFNによる5-FUの抗がん作用増強の臨床効果は示されなかった¹²⁾。