

- 研究センター名  
クリニカルオミクスを基盤とするトランスレーショナルリサーチセンター

- 研究体制  
研究代表者  
柳澤 聖（名城大学薬学部）

研究分担者  
野田 幸裕（名城大学薬学部）  
築山 郁人（名城大学薬学部）  
吉見 陽（名城大学薬学部）

- 研究期間  
令和3年4月1日 ～ 令和6年3月31日

- まえがき  
がん診療を代表として、遺伝子診断や分子標的治療が実用化され、様々な疾患においても、その治療成績向上のために、新たな分子標的の発見とその応用によるオーダーメイド（最適化あるいは個別化）医療の確立に期待が寄せられている。本研究センターでは、その期待に応えるべく、臨床医との密接な連携のもとに収集された詳細な臨床情報が附帯する病変組織や血液などの多様な臨床試料（クリニカルマテリアル）を解析対象の中心として、最先端の質量分析や分子生物学的解析技術などを駆使したオミクス解析を導入することにより、疾患関連分子群の網羅的探索と同定を進め、革新的分子診断法あるいは分子標的治療法の開発基盤構築と、臨床現場への還元を目指す「トランスレーショナルリサーチ」を展開しました。

## 目次

- 研究概要 P1-2
- 各研究拠点の成果 P3-16
- 研究発表 P17-22

## 報告書

### ➤ 研究概要

がん診療を代表として、遺伝子診断や分子標的治療が実用化され、様々な疾患においても、その治療成績向上のために、新たな分子標的の発見とその応用による医療の発展に期待が寄せられています。

名城大学トランスレーショナルリサーチ（TR：Translational Research）センターでは、「がん」を対象疾患とする新たな医療の提案に向けて、アカデミアとしての役割を果たすべく、中部地区の中核病院との密接な連携のもとに収集された詳細な臨床情報が附帯する病変組織や血液などの臨床試料を解析の基盤として、「治療・診断」「疼痛・緩和療法」「支持療法」に関する新たな標的分子の探索と同定を進める3つの研究テーマを設定し、「シームレス（継ぎ目のない）」な研究開発を展開してきました。

「治療・診断」に関する新たな標的分子の探索研究では、対象疾患を肺癌として、その増殖阻害効果につながる標的分子の探索と、抗腫瘍効果を示す化合物の探索研究を進めてきました。その中でも特に小細胞肺癌は、年間死亡者数第1位である肺癌の約20%を占め、致死率が極めて高く、既存の分子標的薬の効果が全く期待出来ないことから、革新的な治療標的分子の同定は、様々ながん腫を対象とする治療法開発研究の中でも、最も必要度の高いテーマの一つと考えられます。また、近年発展してきた免疫チェックポイント阻害療法は、幅広い癌腫でその有効性が確認されるものの、奏効率は20%程度と十分とは言えず、治療効果の判別や向上に寄与する新規分子の同定が期待されている。このような背景を踏まえて、以下の研究を遂行しました。① 肺癌（特に小細胞肺癌）の増殖分子機構の解明と抗腫瘍効果を示す化合物の探索を行いました。② 免疫チェックポイント機構に関する新たな分子の探索とその分子機能の解明、さらには臨床検体を用いた分子マーカーとしての有用性の検討を行いました。

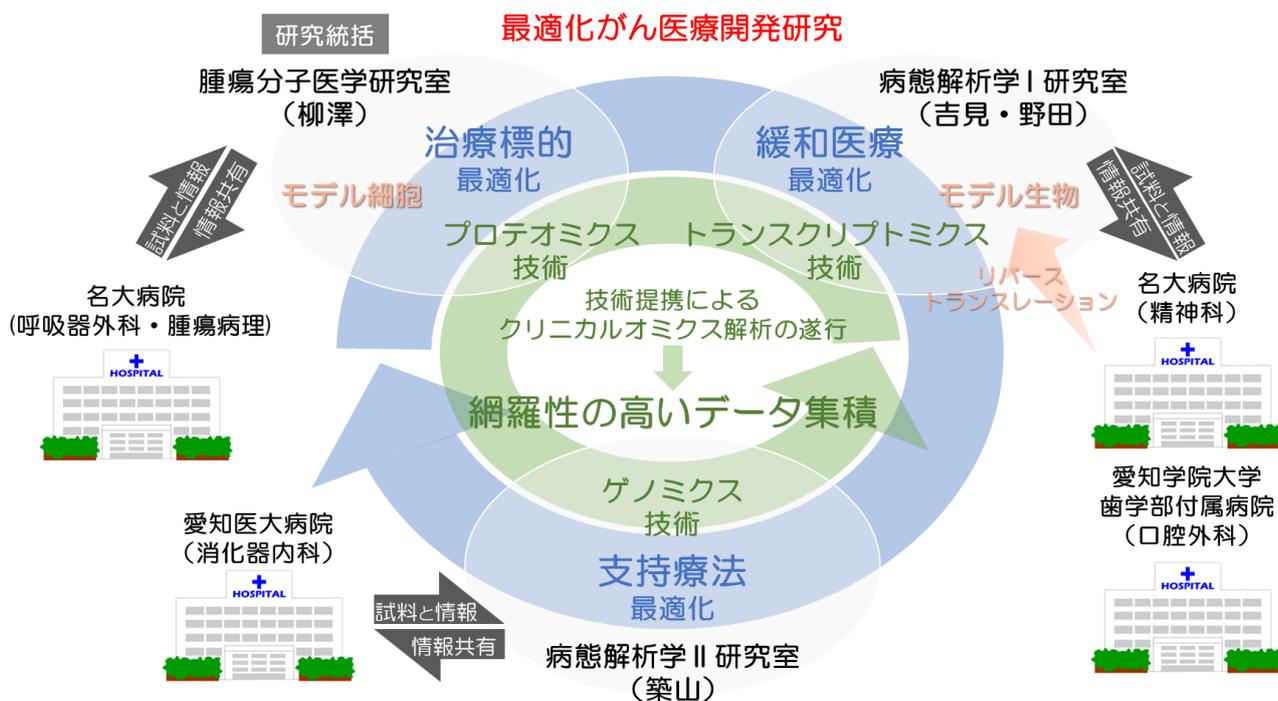
「疼痛・緩和療法」に関する新たな標的分子の探索研究では、がん治療に際して大きな支障となる消化器症状、疼痛、精神症状発現の分子機構解明を目指して、以下の研究を遂行しました。① がん化学療法施行患者およびがん疼痛患者の悪心・嘔吐の発現や制吐薬の効果に関与する分子の遺伝子多型解析を行い、患者背景や使用薬剤との関連性を探索しました。② 口腔内灼熱症候群患者の背景を調査し、血液検体における治療薬（デュロキセチン）の標的分子の測定を行う。・標的分子以外の新規標的分子を探索しました。③ 発達障害や治療抵抗性の精神疾患患者の臨床検体とモデル動物検体からのオミクス情報を連結し、病態を特徴付けるトランスレータブルな分子を探索しました。

「支持療法」に関する新たな標的分子の探索研究では、がんを対象とする分子

標的薬の有害事象の軽減に寄与する分子の探索を進め、最適な投与設計による奏効率の向上を目指してきました。近年のがん治療では、様々な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤が導入され、実臨床における治療成績は向上してきています。従来の殺細胞剤は最大耐容量で投与量が設定されており、骨髄抑制などの全身性の副作用が多くの症例で発現しますが、一方で、分子標的薬はがん特異的な分子に作用するため、全身性の副作用は少ないことが期待されていました。然しながら、実臨床においては標的分子に関連する様々な副作用が発現して、副作用の程度により休薬、減量を余儀なくされる症例も少なくありません。そこで本課題では、分子標的薬による有害事象の軽減効果を示す既承認薬の有用性を検討しました。

以上に加えて、申請時からの追加解析として、以下の研究を推進致しました。「治療・診断」と「支持療法」に関する新たな標的分子の探索研究に関して、肺癌で見出した知見を発展させる目的で、ヒト白血病・大腸癌・乳癌・膵臓癌・胆管癌を対象とする治療標的候補分子の機能解析を進める研究課題と、クリニカルオミクス解析を発展させる目的で膵がんと白血病の分子標的の探索を進めました。また、がん悪液質（がんに伴う顕著な筋肉量の減少や食欲の低下）に対する新規治療薬が承認されたため、その有用性の検証、新たな作用機序の探索と臨床病態との関連性を明らかにするための研究課題を追加致しました。

## トランスレーショナルリサーチセンターの研究推進体制



## ➤ 各研究拠点の成果

「治療・診断」に関わる新規分子の探索研究（拠点代表：柳澤）

【呼吸器腫瘍に対する新たな治療法の開発研究】

<目的>

名古屋大学呼吸器外科教室で収集した、ヒト呼吸器悪性腫瘍組織試料を用いた網羅的蛋白質発現解析（クリニカルオミクス解析）を実施することにより、疾患組織で発現変動を認める分子群の探索研究を推進しました。同定された数十種類の候補分子群（正常な組織と比較して、疾患組織で発現の異なる蛋白質群）を対象として、あらたな治療法や診断法の開発につながる標的分子としての有用性を評価するために、遺伝子改変技術や細胞特性分析など分子生物学的・細胞生物学的手法を用いた機能解析を遂行しました。この解析で同定された候補分子群には、免疫チェックポイント制御に関わる分子が含まれていたことから、肺癌を含めた呼吸器腫瘍における当該分子の機能解析を進め、その知見を免疫チェックポイント阻害剤の奏効率向上につなげることを目指しました。

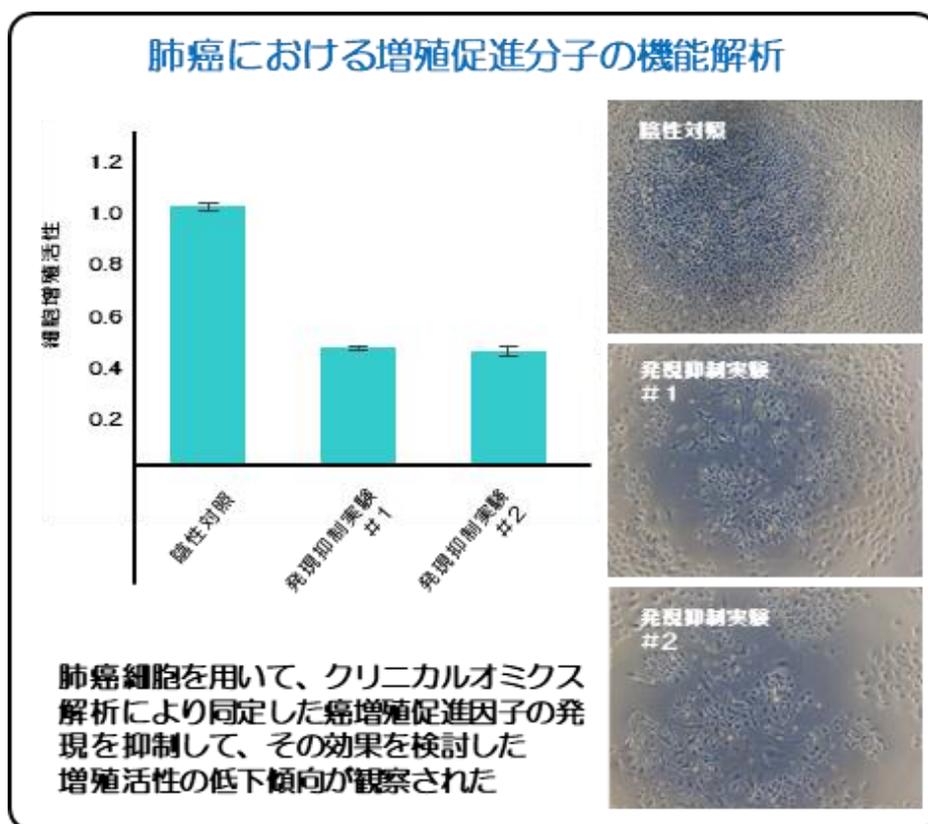
また、小細胞肺癌を含む様々な癌腫を対象として、抗腫瘍効果を示す天然化合物の探索を進めました。この際には、MTT法による効率的な評価を進めました。

<成果>

呼吸器腫瘍に対する新たな分子標的治療の開発を目指して、臨床試料を基盤とする網羅的発現解析を遂行（クリニカルオミクス解析）した。その結果、肺癌と並び難治性腫瘍として臨床上対応に苦慮する悪性胸膜中皮腫の疾患組織において高発現する蛋白質群の同定に成功した。肺癌と悪性胸膜中皮腫組織を用いて候補分子群の発現を比較検討したところ、それぞれ、小細胞肺癌と悪性胸膜中皮腫で特異的に高発現する分子を見出すことが出来ました。このことは、当該分子が小細胞肺癌や悪性胸膜中皮腫の発症あるいは進展において重要な役割を果たし、あらたな分子治療法あるいは診断法開発の基盤となる可能性を示唆するものと期待されることから、実験モデルとして確立された培養小細胞肺癌細胞と悪性胸膜中皮腫細胞を用いて、干渉RNA法と組み合わせることにより当該分子の発現抑制を行い、腫瘍の特性への影響を検討しました。その結果、両疾患モデル細胞において、顕著な増殖能の低下や増殖シグナルの減弱が観察されました。このことにより、当該分子がそれぞれ、小細胞肺癌や悪性胸膜中皮腫の発症あるいは進展において重要な役割を果たし、あらたな分子治療法あるいは診断法開発の基盤となる可能性が示唆されました。さらには、当該分子の詳細な機能解析を継続的に進め、小細胞肺癌や悪性胸膜中皮腫に対する新たな治療標的としての有効性評価を行いました。その結果、これまで小細胞肺癌や悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果が示されていない低分子化合物が、あらたな治療薬として有望であるとの知見を得ることができました。

並行して実施した、肺癌のみならず、大腸癌、膵臓癌、子宮癌、悪性胸膜中皮腫な

どを対象とする新たな治療法の開発研究を推進した結果、当該疾患群に対して高い有効性が期待される化合物の発見に至りました。当該化合物は、既存の治療薬と比較して、約10分の1量で有効性（抗腫瘍活性）が確認されるとともに、実験動物を用いた検討で顕著な副反応が観察されないなど、臨床への応用を推進する上で極めて重要な特性を有することが確認されています。以上の結果を踏まえて「新規抗がん剤開発の基盤発明」として、2021年12月に特許出願を完了しました。さらに、改良化合物の合成と有効性の評価を進めたところ、リード化合物の同等の「抗腫瘍効果」が確認されています。このことは、標的分子に対する阻害効果は同等で、有害事象の低減につながる可能性を示唆するものと期待されることから、今後は、実験動物を用いて全身への副反応の観察など、臨床への応用を推進する上で極めて重要な特性に関する検討を実施する計画しています。以上の結果を踏まえて「新規抗がん剤開発の基盤発明」として、追加の知見の知財確保目指した申請を行う準備を進めています。



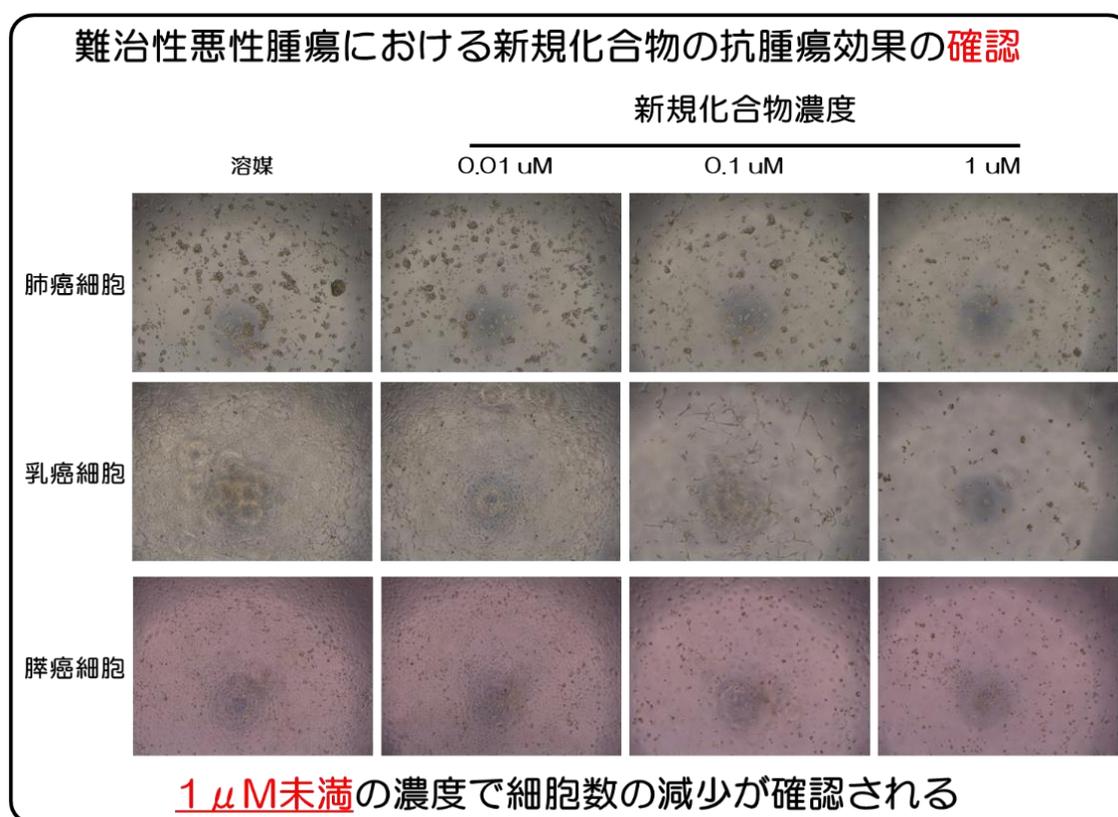
## 【発展的課題：多がん腫を対象とする新たな治療法の開発研究】

### <目的>

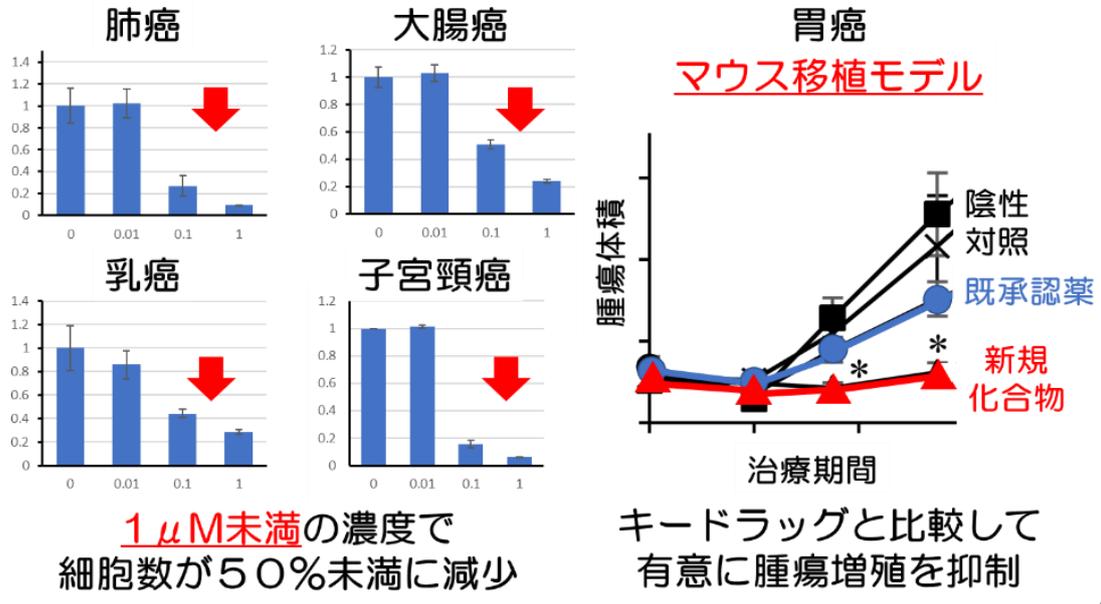
上述の研究課題で得られた知見を基盤として、発展的な研究課題を遂行しました。対象疾患は、白血病・大腸癌・乳癌・膵臓癌・悪性胸膜中皮腫に対する分子標的治療の開発基盤構築や、抗腫瘍効果を有する化合物の同定を目指して、それぞれの疾患モデル実験系を導入し、発症と進展に関わる遺伝子の機能解析や抗腫瘍効果の評価を、分子生物学的、細胞生物学的手法を活用して実施しました。

### <成果>

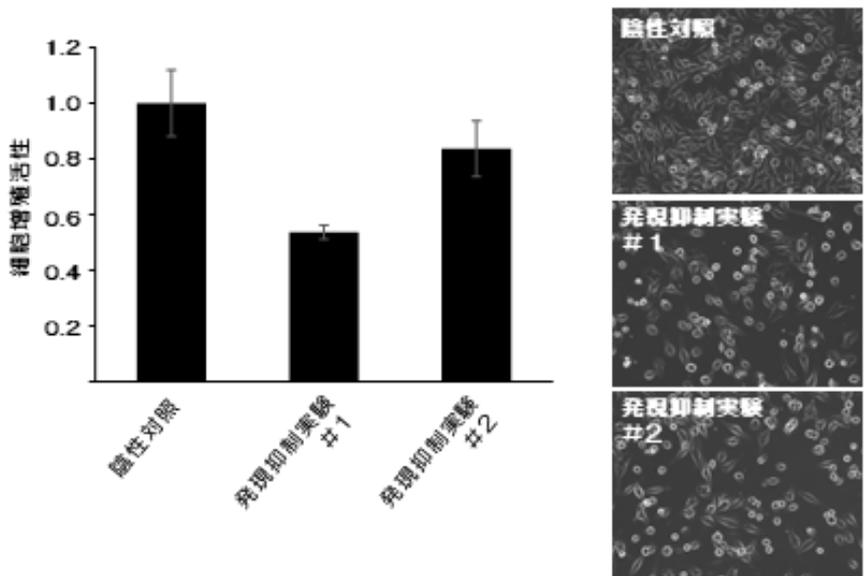
大腸癌と急性リンパ球性白血病の臨床試料を用いた検討により、高頻度に遺伝子変異が観察されるSMAD4遺伝子とIkaros isoform 6遺伝子に着目して、その新機能の解明を継続的に実施しました。当研究室の検討により、SMAD4遺伝子は大腸癌において細胞の運動性や接着性の制御に深く関与することが観察されていましたが、あらたに検討を進めることにより難治がんの代表である膵臓癌においても「転移能の獲得」に重要な働きを担うことが示唆される知見を得ることが出来ました。また、我々が見ていた、Ikaros isoform 6遺伝子による急性リンパ球性白血病細胞の増殖シグナル活性化の制御について、継続的に分子機能的解析を実施した結果、細胞周期の制御や全身播種に関わる分子機能解明に繋がる知見を得ることに成功しました。以上を踏まえて、今後もこれらの悪性腫瘍に対する新たな治療標的としての有効性評価を詳細に進める計画としております。



5大がん (高頻度の悪性腫瘍) における新規抗腫瘍効果を示す化合物の有効性確認



膵臓癌における増殖促進分子の機能解析



膵臓癌細胞を用いて、クリニカルオミクス解析により同定した癌増殖促進因子の発現を抑制して、その効果を検討した  
増殖活性の低下傾向が観察された

「疼痛・緩和療法」に関わる新規分子の探索研究（拠点代表：野田）

【がん化学療法に伴う悪心嘔吐などの消化器症状の発現予測マーカー開発研究】

<方法>

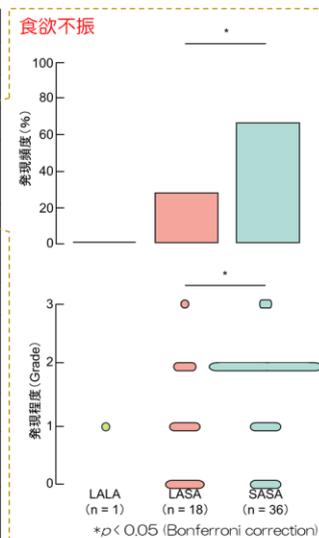
がん化学療法施行患者を対象としてがん化学療法に伴う消化器症状の発現とセロトニン関連遺伝子における遺伝子多型との関連解析を行った。これにより、がん化学療法に伴う消化器症状のプレジジョン・メディシンを可能にする指標としての臨床応用性について検討しました。

<成果>

がん化学療法に伴う消化器症状の発現頻度・程度には、セロトニンの再取り込みや代謝に関連する遺伝子（*SLC6A4*や*MAO*）の多型が関与することが見出された。さらに包括的な検討を進めた結果、がん化学療法施行患者においてセロトニン関連遺伝子の5HTTLPRやVNTR多型などのセロトニン関連遺伝子はがん化学療法に伴う消化器症状の発現頻度・程度に関連する可能性が見出された。これらの結果は論文にて報告しています（*医療薬学*. 48（12）：529－544, 2022）。

● 遺伝子多型と悪心・嘔吐などの消化器症状の発現頻度・程度

遺伝子	遺伝子多型	変異	発現頻度			発現程度		
			食欲不振	悪心	嘔吐	食欲不振	悪心	嘔吐
<i>TPH1</i>	rs4537731	A>G	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	rs7130929	C>A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<i>SLC6A4</i>	5HTTLPR	L/S	SASA ↑ <i>p</i> < 0.05	n.s.	n.s.	SASA ↑ <i>p</i> < 0.05	n.s.	n.s.
	rs25531	A>G						
<i>MAO-A</i>	VNTR	2, 3, 3.5, 4, 5	3/4 ↑ <i>p</i> = 0.068	n.s.	n.s.	3/4 ↑ <i>p</i> = 0.097	n.s.	n.s.
<i>MAO-B</i>	rs1799836	A>G	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<i>MAO-AB</i>	VNTR	3, 4	3G ↑ <i>p</i> = 0.094	3G ↑ <i>p</i> = 0.079	n.s.	n.s.	3G ↑ <i>p</i> = 0.085	3G ↑ <i>p</i> = 0.092
	rs1799836	A>G						
<i>DRD2</i>	rs6277	C>T	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	rs1076560	C>A	n.s.	CC ↑ <i>p</i> = 0.053	n.s.	n.s.	CC ↑ <i>p</i> = 0.071	n.s.
<i>COMT</i>	rs4680	G>A	n.s.	n.s.	n.s.	GG ↑ <i>p</i> < 0.05	n.s.	n.s.



がん化学療法に伴う消化器症状の個人差にはセロトニンの再取り込みや代謝に関連する遺伝子（*SLC6A4*, *COMT*）の遺伝子多型が関与する可能性がある。

## 【がん疼痛患者を対象とした鎮痛剤による副作用発現予測マーカー開発研究①】

### <方法>

がん疼痛患者を対象としてオキシコドンの副作用発現とオキシコドンおよびその代謝物ノルオキシコドンの血中濃度や*CYP3A4*遺伝子多型との関連解析を行った。これにより、治療効果や副作用発現の予測、適切な用量設定を可能にする指標としてオキシコドンの血中濃度や*CYP3A4*遺伝子多型の臨床応用性について検討しました。

### <成果>

がん疼痛患者においてオキシコドン／ノルオキシコドン比の上昇はオキシコドンによる治療効果の指標となる可能性が見出された。さらなる検討の結果、がん疼痛患者においてオキシコドン／ノルオキシコドン比はオキシコドンによる副作用である便秘の発現の程度に関連すること、その要因として*CYP3A4*の遺伝子多型が関与する可能性が見出された。

## 【口腔内慢性疼痛患者の診断・治療効果予測マーカー開発研究】

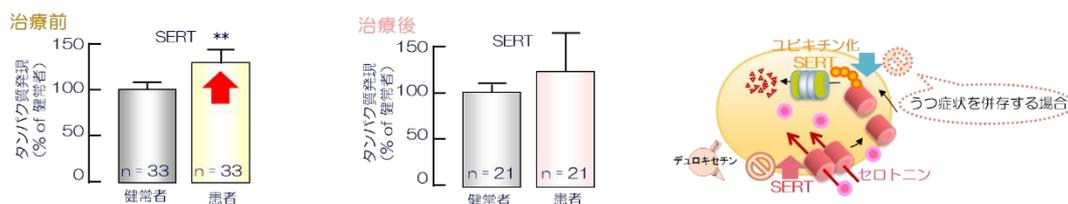
### <方法>

口腔内慢性疼痛患者を対象としてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチンの治療前後における疼痛やうつ症状の重症度と末梢血液血小板画分中の総セロトニントランスポーター（SERT）の発現、およびそのユビキチン化との関連解析を行いました。これにより、口腔内慢性疼痛や疼痛に伴う抑うつ症状の病態や診断・予後予測、デュロキセチンの作用機序や治療反応性の指標として血小板SERT発現の臨床応用性について検討しました。得られた知見を基盤として、がん患者の精神症状に対する診断・治療ターゲットへの応用研究を進めました。

### <成果>

口腔内慢性疼痛患者における血小板SERTの発現増加とそのユビキチン化の低下は診断の指標となる可能性があること、およびデュロキセチンによる治療はSERTの発現を減少させることで口腔内慢性疼痛を緩和させる可能性があることが見出された。発展的な研究課題として、うつ症状を併存する口腔内慢性疼痛患者についても同様に検討を進めた。これらの解析の結果、うつ症状の併存に関わらず、口腔内慢性疼痛にはユビキチンを介したSERTの代謝低下によるSERTタンパク質の発現増加が寄与することを見出した。さらには、デュロキセチン治療による疼痛およびうつ症状の改善にはSERTタンパク質の発現増加を抑制する分子機構が重要な役割を占めることが示唆された。また、うつ症状を併存する患者においてのみ、デュロキセチン治療によりユビキチン化SERTタンパク質の発現低下が阻害されることが明らかとなった。これらの結果は、中枢神経（脳）で起きる神経経路の異常とそれに対する薬物治療の効果を、最小限の身体的な負担により体外からの採取可能な血小板を用いて判別することが可能となることを示唆しており、今後の多施設・多症例を用いた臨床研究を展開することにより、がん患者の精神症状に対する分子診断法の開発へと発展していくことが期待される。

- 健常者とデュロキセチン治療前後の口腔内慢性疼痛患者のSERT（セロトニントランスポーター）の発現比較



- うつ症状を併存しない口腔内慢性疼痛（非併存）患者と併存する（併存）患者の比較

	VAS vs 治療前		HDRS vs 治療前		SERT vs 健常者		ubiSERT vs 健常者	
	非併存	併存	非併存	併存	非併存	併存	非併存	併存
治療前	-	-	-	-	↑	↑	↓	↓
治療後	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	n.s.

VAS：うつ症状の評価ツール（視覚的アナログ尺度）、HDRS：うつ症状の評価ツール（ハミルトンうつ病評価尺度）

口腔内慢性疼痛にうつ症状の併存に関わらず、以下の可能性を見出した：

- 口腔内慢性疼痛発症の際には、SERTタンパク質の発現増加が関与する
- デュロキセチン治療による疼痛・うつ症状の改善にはSERTタンパク質の発現増加の抑制が関与する

## 【統合失調症の分子標的治療開発研究①】

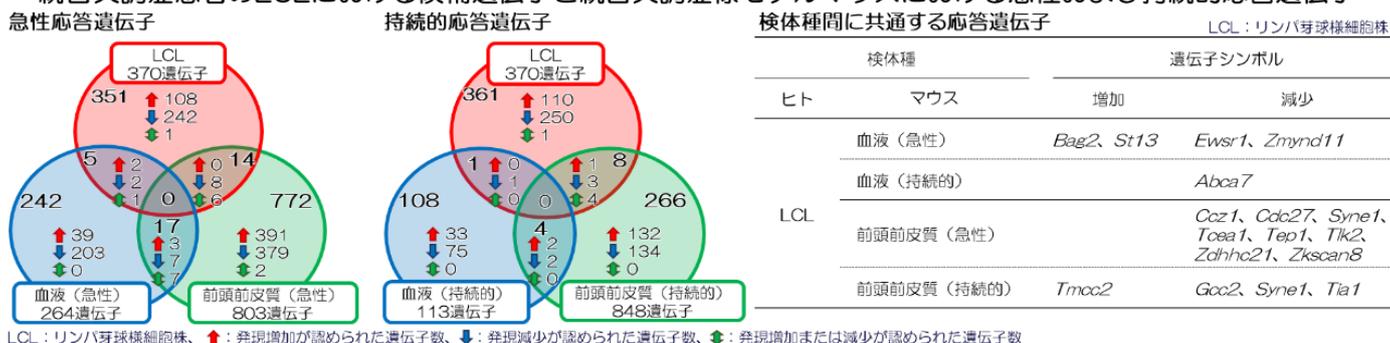
### <方法>

うつ病患者・統合失調症患者のリンパ芽球様細胞株および幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスやフェンシクリジン連続投与マウスの血液と前頭前皮質を用いた検体種横断的な網羅的遺伝子発現解析を実施して疾患関連候補遺伝子を統計学的に抽出し、*in silico*解析による生物学的意義の評価とリアルタイムPCR法による発現変化の再確認を実施しました。得られた知見は、がん患者の精神症状に対する診断・治療ターゲットへの応用を進める計画です。

### <成果>

包括的な遺伝子発現解析の結果、うつ病患者・統合失調症患者のリンパ芽球様細胞株と、ストレス負荷マウスやフェンシクリジン連続投与マウスの血液あるいは前頭前皮質に共通する発現変化遺伝子は認められなかった。しかしながら、ストレス負荷後のマウス脳と血液において急性・持続性・遅発性に発現変化する遺伝子を抽出し、ヒトリンパ芽球様細胞株と共通する候補遺伝子群の抽出を試みた結果、免疫応答、シグナル伝達、シナプス機能などに関連するパスウェイに関わる遺伝子の発現変化が確認された。ストレス負荷あるいはフェンシクリジン連続投与後のマウス脳と血液において持続的に発現変化する遺伝子をストレス関連精神疾患の病態に関連する有力な候補遺伝子として、発現変化の再確認を進めました。その結果、ストレス負荷マウスの血液 (*Glc1l*, *Mrpl47*) や前頭前皮質 (*Sile1*) で持続的発現減少した遺伝子は、ステロイド感受性、末梢神経障害、免疫応答に関与しており、ストレス応答やうつ病の発症に寄与している可能性が示唆されました。今後、うつ病患者・統合失調症患者のリンパ芽球様細胞株およびPCP連続投与マウスの血液と前頭全皮質における候補遺伝子の発現解析を完遂し、分子生物学的・細胞生物学的手法を用いた機能解析を進める精神症状の発現や高次脳機能障害に関わる分子機構の同定とその機能的役割の解明を目指します。また、統合失調症患者およびそのモデル動物の網羅的遺伝子発現解析を同様に実施することにより、がん患者の精神症状に対する新たな診断・治療ターゲットの創出へとつながるものと期待されます。

### ● 統合失調症患者のLCLにおける候補遺伝子と統合失調症様モデルマウスにおける急性および持続的応答遺伝子



## 【統合失調症の分子標的治療開発研究②】

### <方法>

日本人の統合失調症・自閉スペクトラム症・双極性障害患者におけるゲノムコピー数多型 (CNV) 解析により同定された疾患横断的発症リスクゲノム変異である *astrotactin2* (*ASTN2*) および *protocadherin15* (*PCDH15*) の欠失が精神行動および神経伝達系に与える影響について、遺伝子欠失マウス (*Astn2* KOおよび*Pcdh15* KOマウス) を用いて検討しました。

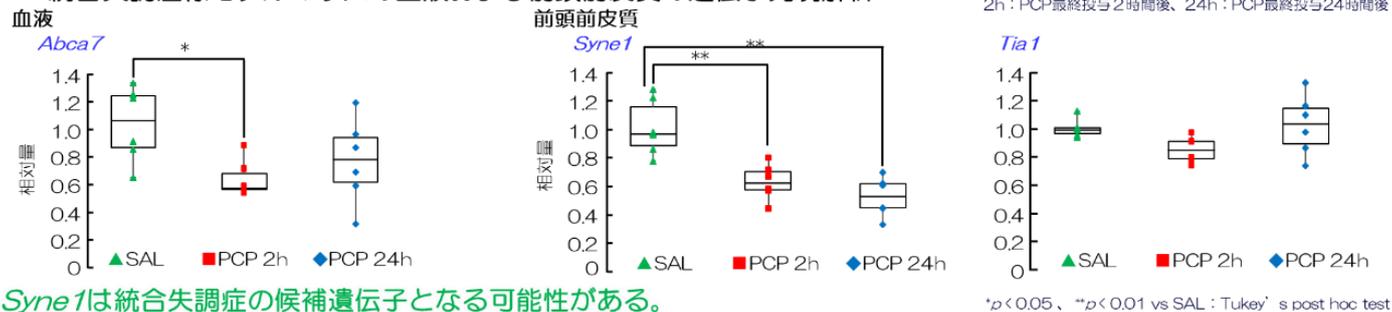
### <成果>

*Astn2* や *Pcdh15* KOマウスにおいて自発運動や衝動性が亢進しており、高次脳機能障害が認められた。両KOマウスの側坐核や線条体、扁桃体などの脳領域において、セロトニンやドパミン、GABAなどの神経伝達物質やその代謝物の含量が変化していた。通常、CNVは遺伝子のコピー数の異常であり完全な欠失ではないことを鑑み、ヘテロ接合変異マウス (*Astn2* HTおよび*Pcdh15* HTマウス) においても同様の行動学的解析を実施したが、顕著な行動学的異常は認められなかった。今後、精神症状とゲノム変異の関連性の理解を深めるため、ストレスなどの環境的要因を曝露したときの影響について検討する。

*Astn2*の欠失が、モノアミン作動性機能不全や神経細胞萎縮を伴う神経形態形成の異常に関連する情動性や認知機能の障害を発現させることが明らかとなった。一方、*Pcdh15* の欠失マウスにおいて自発運動や衝動性が亢進しており、高次脳機能障害が認められた。*Pcdh15*欠失マウスでは脳内モノアミンやアミノ酸作動性機能の異常が認められた。今後、精神症状とゲノム変異の関連性の理解を深めるため、ストレスなどの環境的要因を曝露したときの影響について今後検討する計画にしております。

以上の結果と、先に述べたリンパ芽球様細胞および統合失調症様モデル動物の1つであるフェンシクリジン (PCP) 連続投与マウスの血液と前頭前皮質を用いて、検体種横断的な網羅的遺伝子発現の解析を行った結果と合わせて、末梢検体から中枢の病態像を予測可能にする新規診断・治療ターゲット分子を探索・同定し、がん患者の精神症状に対する診断・治療ターゲットへの応用研究を継続的に進めていきます。

### ● 統合失調症様モデルマウスの血液および前頭前皮質の遺伝子発現解析



## 「支持療法」に関わる新規分子の探索研究（拠点代表：築山）

### 【大腸癌に対するレゴラフェニブ最適投与設計を可能とする分子診断法開発研究】

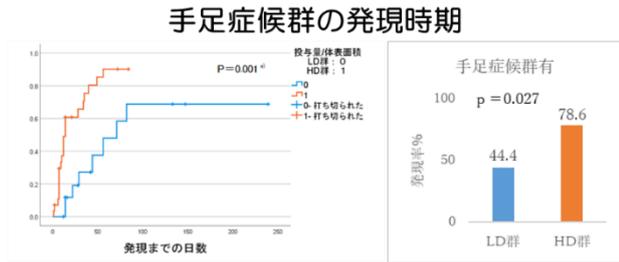
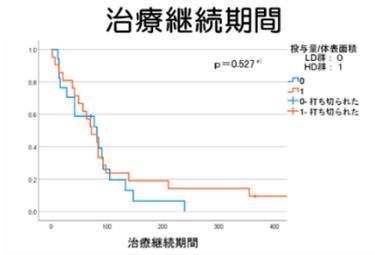
#### <方法>

がん治療において、従来の殺細胞性抗がん剤のみならず様々な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤が開発され、実臨床におけるがん治療成績は向上している。従来の殺細胞剤は最大耐容量(maximum tolerated dose; MTD)で投与量が設定されており、骨髄抑制などの全身性の副作用が多くの症例で発現する。一方、分子標的薬はがん特異的な分子に作用するため、全身性の副作用は少ないことが期待されていたが、実臨床においては標的分子に関連する様々な副作用が発現する。副作用の程度により休薬、減量を余儀なくされる症例も少なくない。例えば、進行再発大腸癌に使用されるレゴラフェニブは、現在承認されている用法・用量で使用した場合70%以上の症例において休薬、減量が必要であったことが国際共同第III相試験(CORRECT試験)において報告されている(Lancet 2013)。日本人のサブ解析においては、85%の症例が減量が必要としたにも関わらず、非日本人よりもOSが長く(日本人6.6ヵ月 vs 非日本人6.2ヵ月)、副作用の発現率が高かったことから、日本人においては、現在の承認用量よりも低用量で副作用による休薬・減量を回避しつつ効果を維持できる可能性が考えられる。分子標的薬の投与量設定が従来からの殺細胞性抗がん剤と同様にMTDによる設定がなされていることが一つの要因と考えられ、より適切な投与量設定の方法を検討することが必要と考えられる。また、分子標的薬を含む抗がん剤の代謝・排泄・輸送に関わる分子には遺伝子多型が報告されているものも多く、患者個々の代謝・排泄・輸送特性に合わせた個別的な投与量設計が必要である。

#### <成果>

レゴラフェニブの投与方法の個別化として、高用量から開始し副作用を見ながら減量、または低用量から開始し副作用を見ながら増量した。低用量開始 - 増量群(LD群)では、高用量開始 - 減量群(HD群)と比較して治療継続期間に差はなく、手足症候群の発症や血圧の異常上昇などの有害事象の発症例が少なく、なおかつ発症までの期間も長った。今後の症例の集積が必要であるものの、レゴラフェニブを用いた治療を実施する際には、投与開始時の用量の個別化が、有害事象の発症頻度低減に有効であることを支持する結果であると考えられました。現在でも、症例の集積を継続中であり、血中濃度とSNPの相関など、新たな分子診断マーカーの開発など発展的な研究を推進する計画を立てています。

## レゴラフェニブの投与方法の最適化マーカー開発

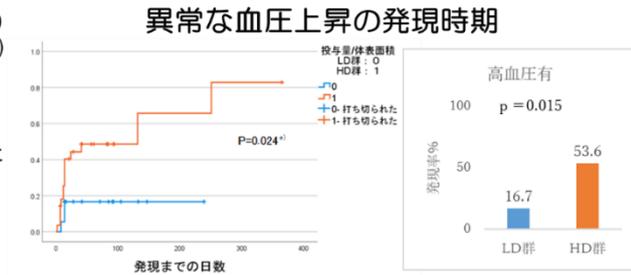


### 症例

低用量から開始し副作用を見ながら増量 (LD群)  
高用量から開始し副作用を見ながら減量 (HD群)

### 結果

LD群とHD群で治療継続期間に差は認めない  
有害事象である手足症候群はLD群で少なかった  
有害事象である高血圧はLD群で少なかった



## 【発展的課題：抗がん剤による皮膚障害に対する新規治療法開発研究】

### <方法>

抗EGFR抗体薬による皮膚障害は重度となれば痛みを伴い日常生活に支障をきたしQOL低下を招くのみならず治療継続に支障をきたす。通常、保湿やステロイド外用薬による薬物治療が行われるが効果不十分な場合があります。そこで、抗EGFR抗体薬による皮膚障害に対する新たな治療法の可能性を探索するため、 $\beta$ 遮断薬全身投与の影響について7年間の臨床データを基に調査・解析を行いました。抗EGFR抗体薬を新たに投与された患者を循環器系疾患治療のために $\beta$ 遮断薬を使用している患者と $\beta$ 遮断薬を使用していない患者に分類し、副作用の発現状況を比較検討しました。

EGFR-TKIによる皮膚障害は、重度となれば水疱や爪囲炎となり、日常生活に支障をきたすのみならずがん治療の中断を招きます。ステロイド外用剤の併用に不応な場合もあります。そこで、新たな治療選択肢の可能性を探索するため、経口 $\beta$ 遮断薬併用の影響について8年間の臨床データを基に解析を行いました。EGFR-TKIを新たに投与された患者を経口 $\beta$ 遮断薬併用、非併用に分類し、副作用の発現状況を比較検討しました。

### <成果>

従来より、 $\beta$ 遮断薬を服用している患者では、 $\beta$ 遮断薬を服用していない患者と比較して抗EGFR抗体薬開始後の口内炎の発現率が有意に少なく発現時期の遅延がみられました。また、 $\beta$ 遮断薬併用例では下痢の発現がみられませんでした。口内炎のリスクとなる頭頸部放射線照射を受けた患者を除外しても $\beta$ 遮断薬併用例において口内炎の発現率が低かったことから、 $\beta$ 遮断薬の抗EGFR抗体薬による口内炎抑制の可能性が示唆されました。 $\beta$ 遮断薬による口内炎抑制の機序は不明な点が多く基礎的検討が必要であると考えました。

$\beta$ 遮断薬併用、非併用患者の比較において、爪囲炎、下痢を含む副作用の発現率、発現時期に差はみられませんでした。また、 $\beta$ 遮断薬併用例において非併用群と比較してEGFR-TKI減量までの期間が延長しました。本検討では $\beta$ 遮断薬併用例が1割と少なく検出力不足が考えられ、さらに症例を集積して検討する必要があると考えました。

## 【発展的課題：がん悪液質治療薬の早期中止リスク診断マーカー開発研究】

### <方法>

進行がん患者では、がんの進行に伴い慢性炎症に伴う複合的代謝障害が生じ、食欲が低下し、骨格筋量の減少に伴い体重が減少する「がん悪液質」に陥る。がん悪液質は、がん患者の5割から8割が経験するとされ、倦怠感を伴いQOLを損なう苦痛な状態である。がん悪液質における代謝障害が薬剤の効果や副作用に及ぼす影響については未だ不明な点が多い。そこで、以下の調査研究を実施した。

新規がん悪液質治療薬として保険承認されたアナモレリンは、実臨床への導入時に早期中止例が散見され、継続性の問題を認めました。そこで、アナモレリン承認後から1年間の40症例の臨床データを基に、アナモレリン早期中止群と継続群に分類し、アナモレリン継続性に影響する因子の探索と継続性の予後への影響について解析しました。

### <成果>

アナモレリン継続に関する単変量解析の結果、PS不良、GPS高値、血清Na低値、Alb低値、抗がん剤非併用例において早期中止が多く認められました。多変量解析の結果、PS不良、PNI低値がアナモレリン早期中止の予測因子と同定されました。また、早期中止例では継続例と比較してアナモレリン投与開始からの生存期間が短縮した。PS良好、PNI高値がアナモレリン投与対象の指標となる可能性が示唆されました。

【発展的課題：婦人科癌患者における悪液質と治療の有害事象との関連性に関する研究】

＜方法＞

がん化学療法については、TC療法を受けた婦人科癌患者における副作用の発現状況についてがん悪液質の影響を調査しました。

＜成果＞

TC療法を受けた婦人科癌患者において、がん悪液質の患者では、非悪液質の患者と比較して、Hb低下の発現率が高く、早期に発現しました。PLT減少(≧G3)の発現率も高かった。また、下痢の発現率が高く、倦怠感が早期に発現しました。がん悪液質においては、骨髄抑制、自覚症状ともに一部の副作用が重度で早期より発現するため注意を要することが分かりました。

【発展的課題：悪液質と鎮痛治療の有害事象との関連性に関する研究】

＜方法＞

オピオイドについては、オキシコドン徐放錠からフェンタニルパッチへの切り替え時およびヒドロモルフォン導入時における副作用の発現状況に対するがん悪液質の影響を調査しました。

＜成果＞

オキシコドン徐放錠からフェンタニルパッチへ切替えた患者において、がん悪液質の患者においても、悪心嘔吐は改善傾向がみられましたが、がん悪液質の患者において眠気が多く発現する傾向がみられ注意が必要であると考えられました。一方、ヒドロモルフォンにおいては、がん悪液質による副作用の発現状況に違いはみられませんでした。これらの検討では、症例数が十分とは言えないため、さらに症例を集積して検証する必要があると考えます。

➤ 研究発表

【学術論文】 査読の有無、タイトル、誌名、巻・号・ページ、出版年月 等

1. Survey of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with urothelial carcinoma.

Akira Yoshimi, Yuna Shiroma, Miku Iwata, Mariko Nakamura, Aya Torii-Goto, Hirotake Hida, Noriko Tanaka, Masayuki Miyazaki, Kiyofumi Yamada, Yukihiro Noda

*Molecular and Clinical Oncology*. 15, 219, 2021

2. Duloxetine attenuates pain in association with downregulation of platelet serotonin transporter in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia.

Mariko Nakamura, Akira Yoshimi, Akihiro Mouri, Tatsuya Tokura, Hiroyuki Kimura, Shinichi Kishi, Tomoya Miyauchi, Kunihiro Iwamoto, Mikiko Ito, Aiji Sato-Boku, Norio Ozaki, Toshitaka Nabeshima, Yukihiro Noda

*Human Psychopharmacology*. 37, e2818, 2022

3. 精巣胚細胞腫瘍に対する低用量シスプラチン分割投与におけるアプレピタントの制吐効果. 日本緩和医療薬学雑誌. 15(2):33-40, 2022.

4. A reactive metabolite of clozapine induces hematopoietic toxicity in HL-60 cells undergoing granulocytic differentiation through its effect on glutathione metabolism.

Aya Torii-Goto, Akira Yoshimi, Yuko Tashiro, Mako Ukigai, Aoi Matsumoto, Norio Ozaki, Yukihiro Noda

*Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 45 (9):1232-1237, 2022

5. 精神科外来患者における抗うつ薬および抗不安薬の多剤併用処方状況に関する調査. 医療薬学. 48 (9) : 359-367, 2022

6. Memantine ameliorates the impairment of social behaviors induced by a single social defeat stress as juveniles.

Mikio Yoshida, Sho Hasegawa, Masayuki Taniguchi, Akihiro Mouri, Chiharu Suzuki, Akira Yoshimi, Takayoshi Mamiya, Norio Ozaki, Yukihiro Noda

*Neuropharmacology*. , 217:109208, doi: 10.1016/j.neuropharm, 2022

7. セロトニン関連遺伝子多型とがん化学療法に伴う消化器症状の発現との関連性. 医療薬学. 48 (12) : 529-544, 2022

8. Long non-coding RNA TILR constitutively represses TP53 and apoptosis in lung cancer.

Mika Iwai, Taisuke Kajino, Masahiro Nakatochi, Kiyoshi Yanagisawa, Yasuyuki Hosono, Hisanori Isomura, Yukako Shimada, Motoshi Suzuki, Ayumu

Taguchi, Takashi Takahashi  
*Oncogene*. 42(5):364-373, 2023

【学会・シンポジウム等】

1. 第14回日本緩和医療薬学会年会、令和3年5月13日、岡山. 築山郁人、ヒドロモルフォンの副作用に対するがん悪液質の影響
2. 第139回日本薬理学会近畿部会、令和3年6月26日、名古屋. 吉見陽、野田幸裕、プロトカドヘリン15 (PCDH15) 遺伝子欠失がマウスの行動および脳内アミノ酸神経に与える影響
3. 第26回日本緩和医療学会学術大会、令和3年6月18日、横浜. 吉見陽、野田幸裕、オキシコドン徐放錠からフェンタニルパッチへ切替え時の副作用に及ぼすがん悪液質の影響
4. 第80回日本癌学会学術総会、令和3年9月30日、横浜. Yanagisawa K, Proteomic identification of potential biomarkers of malignant pleural mesothelioma
5. 第80回日本癌学会学術総会、令和3年9月30日、横浜. Yanagisawa K, Exploration of novel molecular function of SMAD4 in colorectal cancer
6. 第80回日本癌学会学術総会、令和3年9月30日、横浜. Yanagisawa K, Exploration of functional significance of TTF-1 in drug resistance in lung adenocarcinoma
7. 第80回日本癌学会学術総会、令和3年9月30日、横浜. Yanagisawa K, Functional analyses of IKAROS isoform 6 (IK6) generating knockout cells of B-cell acute lymphoblastic leukemia
8. 第31回日本臨床精神神経薬理学会、令和3年10月7日、東京. 吉見陽、野田幸裕、口腔内慢性疼痛患者におけるデュロキセチンによる疼痛緩和と血小板セロトニントランスポーターの発現減少の関与
9. 第31回日本医療薬学会年会、令和3年10月9日～10日、熊本. 築山郁人、シスプラチンベースのがん化学療法におけるハイドレーションと有害事象発現に関する調査.
10. The 7th Congress of the Asian College of Neuropsychopharmacology、令和3年10月22日～23日、Singapore. Yoshimi A, Noda Y, Clinical effect of duloxetine associated with downregulation of platelet serotonin transporter on chronic orofacial pain.
11. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術学会2021、

- 令和3年10月30日、津, Yanagisawa K, Exploration of novel molecular function of SMAD4 in colorectal cancer
12. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学会2021、令和3年10月30日、津, Yanagisawa K, Functional analyses of IK6 generating knockout cells of B-cell acute lymphoblastic leukemia
13. The 21th Asian Conference on Clinical Pharmacy、令和4年2月11日～令和4年2月13日、Nagoya. Yoshimi A, Noda Y, Gene polymorphisms in association with chemotherapy-induced gastrointestinal symptoms (CIGSs).
14. The 21th Asian Conference on Clinical Pharmacy、令和4年2月11日～令和4年2月13日、Tsukiyama I, Impact of cancer cachexia on toxicity of paclitaxel and carboplatin therapy for patients with gynecologic cancer
15. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会 (JSM02022) 令和4年2月17日～令和4年2月19日、京都、Tsukiyama I, A factor affecting the tolerability of CAPOX therapy in postoperative adjuvant chemotherapy for colon cancer
16. 第31回神経行動薬理若手研究者の集い、令和4年3月6日、福岡. 吉見陽、野田幸裕、口腔内慢性疼痛におけるデュロキセチンの効果と血小板セロトニントランスポーターの発現との関連.
17. 第95回日本薬理学会年会、令和4年3月7日、福岡. Yoshimi A, Noda Y, Association between effect of duloxetine on chronic orofacial pain and expression of platelet serotonin transporter in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia
18. 日本薬学会第142年会 令和4年3月27日、名古屋、柳澤 聖、ヒトB細胞急性リンパ芽球性白血病細胞株におけるIkaros isoform 6 (IK6) のK/OモデルによるIK6の役割の解析
19. 日本薬学会第142年会 令和4年3月27日、名古屋. 吉見陽、野田幸裕、がん化学療法に伴う消化器症状の発現と遺伝子多型の関連性.
20. 日本薬学会第142年会 令和4年3月27日、名古屋. 吉見陽、野田幸裕、脳内免疫系及び神経形態における幼若期の心理社会的ストレス負荷の影響
21. 第33回国際神経精神薬理学会 (CINP2022 : 台北)、2022年6月9日～13日、Yoshimi A, Noda Y, Nicotinic acetylcholine receptor subtypes regulate social and cognitive behaviors in mice administered phencyclidine repeatedly
22. 第33回国際神経精神薬理学会 (CINP2022 : 台北)、2022年6月9日～13日、Yoshimi A, Noda Y, The ameliorating effect of memantine on the impairment of social behaviors induced by single social defeat stress as juveniles via regulating the GluN2-ERK1/2 signaling pathway
23. 第49回日本毒性学会学術年会 (札幌)、2022年6月30日～7月2日、吉見陽、野田

- 幸裕、行動薬理学から自殺企図を考える：向精神薬との関連性
24. 第45回日本神経科学大会／第65回日本神経化学会大会／第32回日本神経回路学会大会（NEURO2022：沖縄）、2022年6月30日～7月3日、吉見陽、野田幸裕、オミックス技術による統合失調症の病態関連分子の探索とバイオマーカー開発
  25. 第141回日本薬理学会近畿部会（香川）、2022年7月1日、吉見陽、野田幸裕、新生仔期プロスタグランジンE<sub>2</sub>投与による若年・成体期の情動性・情報処理機能と遺伝子発現に及ぼす影響
  26. 第68回日本薬学会東海支部総会・大会（名古屋）、2022年7月9日、Yanagisawa K, Functional analyses of IK6 generating knockout cells of B-cell acute lymphoblastic leukemia
  27. 第68回日本薬学会東海支部総会・大会（名古屋）、2022年7月9日、Yanagisawa K, Exploration of novel molecular function of SMAD4 in colorectal cancer
  28. 医療薬学フォーラム2022/第30回クリニカルファーマシーシンポジウム（金沢）、吉見陽、野田幸裕、2022年7月23日～24日、シンポジウム3「クリニカルオミックスとrTR研究」
  29. 第47回日本医用マスメクトル学会年会（東京）、2022年9月10日、吉見陽、野田幸裕、オミックス技術による精神疾患の病態解明と診断技術開発
  30. 第32回日本医療薬学会年会（群馬）、2022年9月23日～25日、吉見陽、野田幸裕、シンポジウム49「多角的な視点で捉えるポリファーマシー対策：教育におけるポリファーマシー対策
  31. 第87回医療薬学公開シンポジウム（名古屋）、2022年10月8日、吉見陽、野田幸裕、がん医療の問題点と現状：Overview
  32. 第87回医療薬学公開シンポジウム（名古屋；招待講演）、2022年10月8日、柳澤聖、がん医療の問題点と現状：がん診療の最適化を目指した新たな分子標的の探索
  33. 第44回日本生物学的精神医学会年会／第32回日本臨床精神神経薬理学会年会／第52回日本神経精神薬理学会年会／第6回日本精神薬学会総会・学術集会合同年会（BPCNP4学会合同年会：東京）、2022年11月4日～6日、吉見陽、野田幸裕、うつ症状を併存する口腔内慢性疼痛患者における血小板セロトリントランスポーターの関与
  34. 第44回日本生物学的精神医学会年会／第32回日本臨床精神神経薬理学会年会／第52回日本神経精神薬理学会年会／第6回日本精神薬学会総会・学術集会合同年会（BPCNP4学会合同年会：東京）、2022年11月4日～6日、吉見陽、野田幸裕、グリア誘導性ニューロン移動関連分子アストロタクチン2（ASTN2）の欠失が高次脳機能と神経構築に与える影響
  35. 第44回日本生物学的精神医学会年会／第32回日本臨床精神神経薬理学会年会／第52回日本神経精神薬理学会年会／第6回日本精神薬学会総会・学術集会合同年会

(BPCNP4学会合同年会：東京)、2022年11月4日～6日、吉見陽、野田幸裕、名古屋大学医学部附属病院における統合失調症入院患者の減薬・減量状況の実態調査：有効かつ安全な減薬・減量法の確立に向けて

36. 第96回日本薬理学会年会／第43回日本臨床薬理学会学術総会 (JPW2022：横浜)、2022年11月30日～12月3日、Exposure to social defeat stress as juveniles leads to activated brain immune systems and impaired neuronal morphology
37. 日本薬学会第143年会 (札幌)、2023年3月25日～28日、クロザピン服用患者におけるCYP2D6遺伝子多型とクロザピンおよびその代謝物の血中濃度や臨床効果・副作用発現との関連性
38. 第7回日本がんサポーターティブケア学会学術集会 (下関) 2022年6月18日～19日、抗EGFR 抗体による皮膚障害に対するβ遮断薬全身投与の影響
39. 第7回日本がんサポーターティブケア学会学術集会 (下関) 2022年6月18日～19日、EGFR-TKI による爪囲炎に対するβ遮断薬全身投与の影響
40. 第87回医療薬学公開シンポジウム (名古屋)、2022年10月8日、がん治療における支持療法の研究
41. 第60回日本癌治療学会学術集会 (神戸) 2022年10月20日～22日、がん悪液質患者のアナモレリン継続に影響する因子の探索 (優秀演題賞受賞)

#### 【著 書】

1. がん薬物療法のおくすり選手名鑑 (共同執筆)、メディカ出版、令和4年1月：1(2)治療戦略を読み解く～レジメンの見かた、読みかた～、2(8)チームローモレ：低分子化合物、コラム おもなレジメン
2. リハベリック薬理学・臨床薬理学、医歯薬出版、2022年8月、CHAPTER13 疼痛の制御と薬物療法 (104-111)
3. がん支持療法テキストブックーサポーターティブケアとサバイバーシップー 日本癌サポーターティブケア学会編、金原出版株式会社、2022年10月14日、I総論-3栄養療法 (53-58)

#### 【外部資金】

・独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業・2022年度基盤研究(C) (一般)  
多階層 (遺伝子-タンパク質-代謝物) の網羅的解析によるクロザピンの作用機序解明  
研究代表者： 吉見 陽

令和4年4月1日～令和10年3月31日． 3, 200千円（予定）

・独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業・2022年度基盤研究(C)（一般）

脳発達過程における免疫活性化に伴う高次脳機能の病態解明

研究代表者： 野田 幸裕

令和3年4月1日～令和7年3月31日． 4, 030千円（予定）

・独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業・2021年度基盤研究(C)（一般）

悪性胸膜中皮腫を対象とする新たな分子標的治療法開発

研究代表者： 柳澤 聖

令和3年4月1日～令和6年3月31日． 4, 160千円

#### 【特許等】

特許出願日：2021年

発明名称： 植物由来の抗腫瘍化合物の単離

発明概要： マメ科植物ポリビアデイゴから単離した天然化合物の1種が、多臓器由来の培養がん細胞株に対して強力な抗腫瘍活性を示す化合物であることを明らかとしました。当該化合物は、肺癌、大腸癌、膵臓癌、子宮癌、悪性胸膜中皮腫などに対して、現在臨床使用されている代表的な殺細胞性抗がん剤の10分の1程度の投与量で顕著な抗腫瘍活性を示すこと、さらには実験動物に対する副作用が少ないことを確認しています。以上より、当該発明は、難治がんの生命予後を改善する新たな治療薬開発の基盤となるものと期待されます。