Theme●分子標的薬の新しいバイオマーカー

血管新生阻害薬のpharmacogenomicsバイオマーカー

Pharmacogenomics biomarker of antiangiogenesis inhibitors

佐藤 太郎
Taroh Satoh
大阪大学大学院医学系研究科先進癌薬物療法開発学寄附講座教授

KEY WORDS
◆薬理ゲノミクス pharmacogenomics
◆血管新生阻害薬 antiangiogenesis inhibitor
◆一塩基多型 SNP
◆ラムシルマブ ramucirumab
◆VEGF-D VEGF-D

SUMMARY 血管新生阻害薬のための予測バイオマーカーの発見は，巨大な努力と投資にもかかわらず期待外れに終わっている。これまで血管新生阻害薬の恩恵を受ける可能性がより高い患者の選択は可能ではなく，現在までに血管新生阻害薬の有効性を予測するためのバイオマーカーは同定および検証されていない。しかしながら最近，血管内皮増殖因子(VEGF)-Dの増加が大腸がんにおけるラムシルマブの有効性を予測するバイオマーカーになる可能性が報告されている。

The efforts to discover predictive biomarkers for angiogenesis inhibitors have led to disappointing results, despite enormous attempts and large investments. To date, the selection of patients with a higher likelihood of benefiting from angiogenesis inhibitors is still not yet possible, and biomarkers that predict the efficacy of angiogenesis inhibitors have not been identified and validated. However, an increase in plasma VEGF-D has recently been reported as being a possible biomarker for predicting the effectiveness of ramucirumab in colorectal cancer.

はじめに

翻訳研究(translational research；TR)の主要な目標は，より適切に患者の治療を選択するためのバイオマーカーの特定である。薬物による治療効果の予測バイオマーカーの発見は簡単ではなく，特に血管新生阻害薬のための予測バイオマーカーの発見は，巨大な努力と投資にもかかわらず期待外れに終わっている。血管新生阻害薬による治療は，腫瘍自体よりもその周辺環境，間質に作用するためバイオマーカーの特定が難しいと考えられてきた。ゲノムワイド解析技術の最近の進歩により，予測バイオマーカーを同定するためのスクリーニング方法が大幅に変更されたことが注目されている。高スループット技術はコスト効率の良い方法で，患者における遺伝子変異およびがん細胞における分子変化の包括的なゲノムワイドな視点を提供することができる。この知見は可能性のある新しいバイオマーカーの多数を指すことができ，それらは将来の臨床応用のための創薬標的となる可能性がある。予測バイオマーカーには，宿主細胞および腫瘍細胞に由来するものがあり，筆者はそれらを生殖系列変異および体細胞変異とそれぞれ呼ぶことにする。本稿では，血管新生阻害薬の有効性と毒性を予測する現在のバイオマーカーを検討し，がん薬理ゲノミクス(pharmacogenomics)の課題と可能性について論ずる。

生殖系列薬理遺伝学的マーカー

個体の遺伝的背景は，薬物動態(pharmacokinetics；PK)プロファイル(吸収，分布，代謝排泄)に大きな影響を及ぼす。具体的には，主要な薬物代謝酵素の一塩基多型(single nucleotide polymorphism；SNP)およびコピー数変異が，PKパラメータに大きな個体間差異をもたらしうる[1)2)]。したがって，生殖系列遺伝子変異体は，毒性と直接関連する薬物血漿レベルを変化させる可能性がある(図1)。悪性腫瘍部と腫瘍微小環境における内皮細胞に相互作用する血管新生阻害薬スニチニブにおいて，腎細胞がん(renal cell carcinoma；RCC)における治療効果とSNPの関連が報告されている[3)4)]。スニチニブの最初の薬理遺伝学的研究は無増悪生存期間(PFS)に対する*NR1I3*, *ABCB1*および*CYP3A5*におけるSNPの影響を支持し，その後の研究は2つの*VEGFR3*ミスセンス多型とスニチニブ治療による不良な結果との関連を明らかにした[4)]。最近の研究では，これらのうちのいくつかと，ほかのバイオマーカーに対する理論的根拠が検証されている[5)-8)]。パゾパニブで治療された患者の最近の研究において，Xuらは，PFSと*IL8*および*HIF1A*におけるSNPとの関連を見出し，パゾパニブ処置患者における*UGT1A1*多型とビリルビン上昇との関連も確認されている[9)10)]。

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.