

学位論文（博士）

The *C11orf24* Gene as a Useful Biomarker for
Predicting Severe Neutropenia in Modified
FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer

(*C11orf24* 遺伝子は膵癌に対する modified
FOLFIRINOX 療法での重度好中球減少症を予測する有
用なバイオマーカーである)

氏名 兼定 弦

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 消化器・腫瘍外科学講座

令和8年1月

目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	5
3. 方法	9
4. 結果	15
5. 考察	19
6. 謝辞	25
7. 参考文献	26

1. 要旨

膵癌は進行が速く、予後不良な腫瘍である。FOLFIRINOX 療法は膵癌患者の予後改善に寄与する一方で、*UGT1A1* 遺伝子によるスクリーニングを実施しても、重篤な好中球減少症をはじめとする有害事象の発生頻度は依然として高い。本研究の目的は、modified FOLFIRINOX (mFFX) 療法を施行した PC 患者における重度好中球減少症の新規バイオマーカーを同定することである。対象は mFFX 療法を施行した膵癌患者 71 例、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル (GnP) 療法を施行した膵癌患者 92 例、ならびに FOLFOXIRI 療法を施行した大腸癌患者 50 例をとした。探索段階では全エクソン解析による網羅的解析を行い、検証段階では PCR によるジェノタイピング、Cochran-Armitage 傾向検定および多変量解析を行った。さらに、予測因子を組み合わせた診断性能を、leave-one-out クロスバリデーションを適用したロジスティック回帰分析によって評価した。探索の結果、3 つの候補遺伝子多型が選択された。検証の結果、*C11orf24* (c. 448C>T, rs901827) が mFFX 療法および FOLFOXIRI 療法におけるグレード 3 以上の好中球減少症と有意に相関した。一方で、GnP 療法では相関は認めなかった。多変量解析で

は、*C11orf24* 多型および治療前好中球数がグレード 3 以上の好中球減少症の独立した危険因子であることが示された。これらを用いた予測モデルは、グレード 3 以上で AUC=0.754（感度：0.605、特異度：0.848）、グレード 4 で AUC=0.856（感度：0.800、特異度：0.893）の診断性能を示した。以上より、*C11orf24* 多型および治療前好中球数は、イリノテカンを含む三剤併用化学療法後の重度好中球減少症を予測する有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

2. 研究の背景

2024 年には米国で膵癌（PC）の新規診断数は約 66,440 人、死亡数は 51,750 人に上ると予測されている（1）。PC の 5 年生存率は現在 13%であり、すべての固形腫瘍の中で最も低い（2）。本邦においても、消化器癌の中で PC はすべての病期において 5 年および 10 年生存率が最も低い（3）。全身化学療法は転移性 PC に対する標準治療である（4）。PC に対する化学療法の有効性は向上しているものの、その予後は依然として不良である。転移性 PC の一次化学療法としては、フルオロウラシル（5-FU）、ロイコボリン、イリノテカン、オキサリプラチン（FOLFIRINOX）やゲムシタビン+ナブパクリタキセル（GnP）が、全生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）においてゲムシタビン単剤を上回ることから推奨されている（5, 6）。しかし、切除不能 PC の一次化学療法として FOLFIRINOX 療法と GnP 療法のいずれが優れているかは依然として明らかではない（7-10）。切除可能 PC に対して手術先行での治療を行った場合、5 年無再発生存を達成する患者の割合はわずか 16.1%である（11）。したがって、切除可能および切除可能境界 PC に対しては、手術先行に比べてゲムシタビン+S-1 による術前化学療法（NAC）が

推奨されている (12)。近年では、切除可能/切除可能境界 PC に対して R0 切除率を改善し、OS を延長する目的で FOLFIRINOX 療法や GnP 療法を用いた NAC が実施されている (13-15)。また、化学療法後に切除不能消化器癌に対してコンバージョン手術が施行されており (16, 17)、FOLFIRINOX 療法や GnP 療法後の切除不能 PC に対しても報告がある (18)。

FOLFIRINOX 療法は PC に対して有効な治療であるが、好中球減少、下痢、末梢神経障害などの高頻度の有害事象を伴う (5)。従来の FOLFIRINOX 療法の有害事象を軽減し、PC に対して治癒的効果を得る目的で modified FOLFIRINOX (mFFX) 療法が用いられている (19)。本邦においては、mFFX 療法は 5-FU のボーラスを省略し、イリノテカンの投与量を 180 mg/m^2 から 150 mg/m^2 に減量したものであり、有害事象は減少しつつも、OS および PFS は従来の FOLFIRINOX 療法と同等である (20, 21)。しかし、日本人患者における mFFX 療法の有害事象発生率は依然として高く、好中球減少が 47.8%、発熱性好中球減少症が 8.7%に上る (21)。mFFX 療法と同じ 3 種類の抗癌剤からなるレジメンである FOLFOXIRI 療法は転移性大腸癌に用いられている (22)。また、切除可能結腸癌に対する NAC

として FOLFOXIRI 療法を用いた第 II 相試験も報告されている (23, 24)。しかし、このレジメンも好中球減少や発熱性好中球減少症の高い発生率を伴う (22, 25)。重度の好中球減少や発熱性好中球減少症は、化学療法の減量や投与間隔の延長を必要とし、抗癌剤の有効性低下につながる可能性がある。

イリノテカン[®]は骨髄抑制を引き起こすことが知られている抗癌剤であり、カルボキシルエステラーゼによってトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する SN-38 に変換されるプロドラッグである (26)。SN-38 はその後、肝ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) により不活性代謝物である SN-38 グルクロン酸 (SN-38G) に変換され、胆汁中に排泄される (27)。骨髄抑制や下痢を含む有害事象のリスクは、イリノテカン、SN-38、SN-38G の血中濃度に関連している (28-30)。したがって、*UGT1A1**28/*28、*UGT1A1**6/*6、あるいは複合ヘテロ接合型 (*UGT1A1**28/*6) の遺伝子多型を有する患者は、イリノテカン関連毒性のリスクが高い (31)。2005 年には、米国食品医薬品局 (FDA) がイリノテカンの添付文書の「用法・用量」欄を改訂し、*UGT1A1**28 ホモ接合体患者に対してはイリノテカンの開始用量を減量することを推奨した。しかし、*UGT1A1**28 または *6 のホ

モ接合体、あるいは複合ヘテロ接合体でなくとも、本邦の患者では依然として重度のイリノテカン毒性が発現しており、*UGT1A1*のみではイリノテカン関連有害事象の予測には不十分であることが示されている (32)。我々は以前、切除不能大腸癌患者に対するイリノテカンを含む FOLFIRI 療法において、全ゲノム解析を用い、好中球減少と相関する *R3HCC1* 遺伝子の一塩基多型 (SNP) を同定した (33)。

本研究では、*UGT1A1* に基づくスクリーニング後であっても mFFX 療法に関連する有害事象の発生を予測する有用なバイオマーカーを同定するために、mFFX 療法を受けた患者に対し全エクソン解析を行い、遺伝子多型の頻度と治療関連有害事象の発生との関連を検討した。

3. 方法

【患者と化学療法のレジメン】

本研究では、mFFX 療法で治療された PC 患者 113 名、GnP 療法で治療された PC 患者 113 名、および FOLFOXIRI 療法で治療された大腸癌 (CRC) 患者 59 名を対象とした (図 1)。このうち、選択基準に基づき、mFFX 療法 71 名、GnP 療法 92 名、FOLFOXIRI 療法 50 名を解析対象とした (図 1、表 1)。すなわち、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status が 2 以上、治療前白血球数が 3.00×10^9 /L 未満、または治療前好中球数が 2.00×10^9 /L 未満の患者は、生理的予備能が不十分と判断し除外した。mFFX 療法および FOLFOXIRI 療法で治療された患者は *UGT1A1**28 および*6 のホモ接合体、または複合ヘテロ接合体は含まれていなかった。GnP 療法群では *UGT1A1* の状態は考慮せず、すなわち *UGT1A1**28 または*6 のホモ接合体患者も解析に含めた。これらの患者のデータは前向きおよび後ろ向きに収集した。mFFX 療法または GnP 療法を受けた PC 患者は、山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学講座または大阪国際がんセンター消化器外科で収集された。FOLFOXIRI 療法を受けた CRC 患者は、山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学講座で収集された。

本研究のプロトコルは山口大学大学院医学系研究科（承認番号：H17-083, H2020-127, H2020-165, H2022-084）および大阪国際がんセンター（承認番号：20206-2）の倫理審査委員会により承認され、ヘルシンキ宣言に基づき実施された。すべての患者からは、研究参加に関する書面によるインフォームドコンセントを取得した。

mFFX 療法は、オキサリプラチン（68 または 85 mg/m²）を 2 時間で静注した後、ロイコボリン（200 mg/m²）、イリノテカン（150 mg/m²）を 1.5 時間で静注し、さらに 5-FU（2400 mg/m²）を 46 時間持続静注する治療を 2 週ごとに行った。GnP 療法は、ナブパクリタキセル（125 mg/m²）投与後にゲムシタビン（1000 mg/m²）を投与し、28 日サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目に実施した。FOLFOXIRI 療法は、オキサリプラチン（68 または 85 mg/m²）を 2 時間で静注した後、ロイコボリン（200 mg/m²）、イリノテカン（120 または 150 mg/m²）を 1.5 時間で静注し、さらに 5-FU（2520 または 3200 mg/m²）を 46 時間持続静注する治療を 2 週ごとに行った。ペグフィルグラスチムは本研究における全患者に対して一次予防目的では使用しなかった。

有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 に基づいて評価した。

観察治療期間中（mFFX 療法は 6 サイクル、GnP 療法は 2 サイクル、FOLFOXIRI 療法は 4 サイクル）に発現したグレード 3 以上の好中球減少および下痢を、それぞれ重度好中球減少症、および重度下痢と定義した。遅発性下痢はイリノテカン投与 24 時間以降に発症したものと定義した。

【全エクソン解析 (WES)】

ゲノム DNA は末梢血サンプルからヨウ化ナトリウム (NaI) 法により抽出した (34)。DNA 量は Qubit 蛍光定量法 (Thermo Fisher Scientific、東京、日本) および NanoDrop 分光定量法 (Thermo Fisher Scientific) を用いて測定した。各サンプルから 500 ng の DNA を調製し、Illumina DNA Prep with Enrichment (S) Tagmentation (Illumina、東京、日本) と Illumina Exome Panel (Illumina) を用いて体外 DNA ライブラリを作成し、合計 45 Mb のターゲットサイズを生成した。ペアエンド断片 (75bp×2) は Illumina NextSeq 500 配列決定プラットフォーム (Illumina) でシーケンスした。

【WES のデータ解析】

得られた次世代シーケンスデータは、Cutadapt (version 2.8) (35) と cmpfastq_pe.pl ソフトウェア (http://compbio.brc.iop.kcl.ac.uk/software/cmpfastq_pe.php) を用いてリードのクリーニングを行った。品質管理後、フィルタリングされた短鎖リードを BWA (version 0.7.17) (36) を用いて参照ゲノム (hg38) にアラインメントした。Genome Analysis Tool kit (version 4.3.0.0) (37) を用いてローカルリアラインメントを行い、SNP と挿入/欠失多型を検出した。検出された各バリエーションには、そのゲノム上の位置や既知の機能的効果などの情報を、SnpEff (version 5.1d) を用いて dbSNP155 および dbNSFP4.2a (38) と照合してアノテーションされた。さらに、SnpEff、SIFT、PolyPhen-2 を用いて有害であると予測されるバリエーションを特定した。次に、PLINK (version 1.90b7) (39) を用いて、Cochran-Armitage 傾向検定を用いた症例-対照関連解析を行った。我々の先行研究に従い (33)、 $p < 0.001$ (未調整 Cochran-Armitage 傾向検定) のバリエーションを抽出し、症例と対照のバリエーションアレルの頻度を以下の計算式に基づいた standardized differences (d) でランク付けした。

$$d = \frac{|\hat{P}_t - \hat{P}_c|}{\sqrt{\frac{\hat{P}_t(1-\hat{P}_t) + \hat{P}_c(1-\hat{P}_c)}{2}}}$$

【ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による遺伝子型判定】

末梢血試料から NaI 法を用いてゲノム DNA を抽出した (34)。

LightCycler 480 II system (Roche Diagnostics、東京、日本) を用いて TaqMan 加水分解プローブアッセイを行い、遺伝子型を決定した。PCR 増幅は以下の条件で実施した：95℃で 10 分間の初期変性、95℃で 15 秒間の変性、60℃で 1 分間のアニーリング/伸長を 55 サイクル行った。*KRT74* (c.813A>C、rs60741)、*C11orf24* (c.448C>T、rs901827)、*HAUS8* (c.247G>A、rs1130222)、および *R3HCC1* (c.1088T>G、rs13530) のプライマーとプローブは Applied Biosystems (東京、日本) から購入した。我々の先行研究において (33)、*R3HCC1* のバリシン 307 に相当する SNP rs2272761 (c.919G>A) が、TaqMan SNP ジェノタイピングにおいて rs13530 と連鎖を示した。*UGT1A1*6* (c.211G>A、rs4148323) および *UGT1A1*28* (TA6>TA7) の遺伝子型判定は Invader assay (LSI Medience Corporation、東京、日本、または SRL Inc.、東京、日本) で実施された。

【統計解析】

2 群間の有意差は、連続変数については Student の t 検定、カテゴリ変数については Fisher の正確検定を用いて行った。各遺伝子型と有害事象との関連評価およびオッズ比 (OR) の算出にも Fisher の正確検定を用いた。各遺伝子型と重度好中球減少症との線形傾向には Cochran-Armitage 傾向検定を用いた。重度好中球減少症との関連を評価するために単変量および多変量解析ロジスティック回帰分析を行った。また、重度好中球減少症の発症予測モデルの構築にもロジスティック回帰分析を使用した。重度好中球減少症の診断性能の評価には leave-one-out クロスバリデーション (LOOCV) を適用した (図 2A)。統計解析はすべて R version 4.2.2 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.r-project.org/>) を用いて実施した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

4. 結果

【modified FOLFIRINOX (mFFX) 療法における臨床因子と重度好中球減少症との関連性】

mFFX 療法を受けた患者 71 例のうち 38 例 (53.5%) で重度好中球減少症が認められた (表 2)。重度好中球減少症を発症した群では、Body Mass Index (BMI) および治療前好中球数が有意に低値であった ($p=0.010$, $p=0.002$)。一方、*UGT1A1**28 および*6 については、野生型とヘテロ接合体の間で重度好中球減少症発症との関連は認められなかった。また、CRC に対する FOLFIRI 療法で重度好中球減少症との関連が報告されている *R3HCC1* 多型 (rs13530) においては、mFFX 群における重度好中球減少症との間に有意な線形傾向を示さなかった ($p=0.068$)。

【mFFX 療法における好中球減少症と関連する一塩基多型 (SNP) の探索と検証】

探索段階では、グレード 4 の好中球減少症を発症した群 ($n=10$) と、重度好中球減少症を認めなかった対照群 (グレード 0 または 1, $n=10$) に対し WES を実施した。その結果、Cochran-Armitage 傾向検定

において $p < 0.01$ を示した SNP を抽出して、standardized differences に基づいてランク付けし、上位 3 バリエント (*KRT74*: rs670741 [c.813A>C] 、 *C11orf24*: rs901827 [c.448C>T] 、 *HAUS8*: rs1130222 [c.247G>A]) が選択され、検証段階に進められた (表 3)。

検証段階では、スクリーニングとは異なるコホートを用いた解析により、*C11orf24* の遺伝子型が mFFX 療法における重度好中球減少症と有意な線形傾向を示した ($p=0.028$)。一方、残る 2 種類の SNP については有意な関連は認められなかった (表 3)。さらに、探索群と検証群を合わせたコホート ($n=71$) においては、*KRT74*、*C11orf24*、*HAUS8* の 3 種類の SNP が重度好中球減少症と有意に関連していた ($p=0.045$ 、 0.001 、 0.045)。加えて、*C11orf24* の SNP は mFFX 療法におけるもう一つの有害事象である重度下痢 ($OR=0.119$ 、 $p=0.003$) および遅発性下痢 ($OR=0.095$ 、 $p=0.003$) とも有意に関連していた (表 4)。

【mFFX 療法以外のレジメンにおける SNP と好中球減少症の関連性】

C11orf24 および *R3HCC1* の SNP と重度好中球減少症との関連につ

いて、CRC に対して mFFX 療法と同じ抗癌剤を用いた三剤併用療法である FOLFOXIRI 療法 (n=50)、および PC に対するイリノテカン非含有レジメンである GnP 療法 (n=92) においても検討を行った (表 5)。その結果、FOLFOXIRI 療法では *C11orf24* が重度好中球減少症と有意に関連していた ($p=0.033$)。また、*R3HCC1* も同様に重度好中球減少症と有意な関連を示した ($p=0.043$)。一方、GnP 療法においては *C11orf24* および *R3HCC1* のいずれも重度好中球減少症との有意な関連は示されなかった。また、mFFX 療法とは異なり、FOLFOXIRI 療法においては下痢との関連は認められなかった (表 4)。

【mFFX 療法における重度好中球減少症の独立したリスク因子】

mFFX 療法を施行した 71 名を対象に、重度好中球減少症のリスクの評価を目的として単変量および多変量解析を行った (表 6)。単変量解析では、年齢、性別、BMI、治療前好中球数、*C11orf24*、*R3HCC1* を説明変数として解析したところ、性別を除くすべての因子が $p<0.1$ を示した。これら $p<0.1$ を示した因子を用いた多変量解析の結果、*C11orf24* 多型および治療前好中球数が重度好中球減少症の独立したリスク因子であることが明らかとなった (*C11orf24*: OR

=0.102、95%信頼区間[CI]=0.0191-0.550、 $p=0.008$; Neut : OR=0.479、95%CI=0.279-0.825、 $p=0.008$)。

【mFFX 療法における好中球減少症の診断能】

重度好中球減少症に対するリスク因子の診断能を評価するため、L00CV を用いたロジスティック回帰モデルを構築した (図 2A)。*C11orf24* と治療前好中球数を組み合わせた重度好中球減少症の判別モデルのAUCは0.754 (感度 : 0.605、特異度 : 0.848) であった (図 2B)。さらに、グレード4の好中球減少症の予測に限定すると、同じ変数を用いたモデルのAUCは0.856 (感度 : 0.800、特異度 : 0.893) を示した (図 2C)。

5. 考察

本研究では、PC に対する mFFX 療法における重度好中球減少症に関連する遺伝子多型を同定する目的で WES を行った。WES はゲノムのほぼすべてのタンパク質コード領域を網羅的に探索可能な有効な手法であり、将来的に治療標的や予測バイオマーカーの同定に寄与する可能性がある (40, 41)。イリノテカン治療に伴う好中球減少症のリスク因子として最もよく知られているのは *UGT1A1**28 および*6 である (42, 43)。ホモ接合体では好中球減少症のリスクが高いことに加え、大規模コホート研究では野生型とヘテロ接合体との間にも好中球減少症の頻度に有意差があることが示されている (44)。本研究では *UGT1A1**28 および*6 のホモ接合体および複合ヘテロ接合体は除外され、野生型とヘテロ接合体の間で好中球減少症の発症率に有意差は認められなかった (表 2)。ヘテロ接合体のリスクは中間的であるため (44)、本研究のような小規模コホートでは野生型との間に有意差が得られないことは従来 of 報告と一致する (45-47)。本研究の結果、*C11orf24* (c. 448C>T, rs901827) が mFFX 療法における重度好中球減少症の有用な予測バイオマーカーであることが示された (表 6)。さらに、*C11orf24* は CRC に対する FOLFOXIRI 療法でも

有意な関連を示したが、PC に対する GnP 療法では関連は認められなかった（表 4）。加えて、*C11orf24* は治療前好中球数と組み合わせることで、mFFX 療法における重度好中球減少症の有効な予測マーカーとなることが明らかとなった（図 2B、C）。

C11orf24 は染色体 11q12.3 に位置する第 24 番目のオープンリーディングフレームで、449 個のアミノ酸からなるタンパク質をコードしている。SNP rs901827 (c.448C>T) は 150 番目のアラニンをスレオニンに置換する変異である。*C11orf24* はゴルジ体に局在する膜貫通型タンパク質であり、細胞膜との間を移動することが報告されているが、その正確な機能は不明である（48）。本研究において、*C11orf24* は mFFX 療法における重度好中球減少症および下痢に関連していた（表 3、4）。イリノテカンによる好中球減少症および下痢は、その代謝産物である SN-38 と肝臓および大腸における代謝異常に起因することが知られている（29）。*C11orf24* はこれら臓器において mRNA レベルで高発現していることが報告されており（49）、本研究では薬物動態解析を実施していないものの、SN-38 の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆される。

また、本研究では *C11orf24* と重度下痢との間に強い関連が認めら

れた（表 4）。下痢は好中球減少症と同様に主にイリノテカンに関連しており、治療遅延や減量、中止を招くため、癌治療における重要な障害となる（50）。イリノテカン誘発性下痢は早発性と遅発性に大別され、早発性はコリン作動性作用に起因するのに対し（51）、遅発性は SN-38 の UGT 酵素による代謝と関連している（51-54）。SN-38G は胆汁を介して腸管内に排泄され、腸内細菌由来の β -グルクロニダーゼにより SN-38 に再変換される。腸管上皮における UGT 活性が低下すると SN-38 が蓄積し、遅発性下痢の発症に寄与する（52）。本研究では下痢を一括して解析したが、*C11orf24* と遅発性下痢との間に強い関連が認められたことから、*C11orf24* が SN-38 の代謝に関与している可能性が示唆される。

さらに、GnP 療法における重症好中球減少症の発生率は 47.8%であり（表 1）、先行研究で報告された高い頻度であることと一致した（6）。加えて、イリノテカン非含有の GnP 療法や FOLF0X 療法においても重度好中球減少症が報告されており（55, 56）、好中球減少症がイリノテカン単独に起因するものではないことが示されている。本研究においても、CRC に対するイリノテカン含有レジメンである FOLF0XIRI 療法において *C11orf24* と重度好中球減少症との強い関連

が認められた一方で、GnP 療法では関連は認められなかった。これらの結果から、*C11orf24* はイリノテカンを含むレジメンにおける好中球減少症とより密接に関連していることが示唆される。したがって、*C11orf24* の遺伝子型に基づく予測モデルにおいて高リスクと判定された症例に対しては、GnP 療法を推奨することが考えられる。

また、治療前好中球数および *C11orf24* はいずれも重症好中球減少症の独立したリスク因子として同定され（表 6）、両者の間に有意な相関は認められなかった（表 S1）。治療前白血球数および好中球数の低値は、PC に限らず、各種抗癌剤を用いた癌化学療法において好中球減少症のリスク因子であることが知られており（57-59）、さらに、一部の遺伝子多型は低白血球数と関連していることが示されている（60）。例えば、Duffy 抗原受容体と関連する多型である rs2814778 は、アフリカ系アメリカ人集団において白血球数の低値と関連している。

C11orf24 と治療前好中球数を組み合わせることで、重度好中球減少症に対して高い予測能が得られ（図 2B、C）、その臨床的有用性が裏付けられた。特に、特異度が高値を示し（グレード 3 以上で 0.848、グレード 4 で 0.893）、生命を脅かす重度好中球減少症のリ

スクが高い患者を正確に特定できる点は重要である。このような高い特異度を有する予測モデルは、G-CSF の予防投与や GnP 療法へのレジメン変更といった積極的な予防的介入を判断するうえで有用であると考えられる。さらに、グレード 4 の好中球減少症に対する感度も 0.800 と高値を示しており、重度であるが対応可能な症例を特定でき、減量レジメンから FOLFIRINOX 療法への切り替えを可能にすることが期待される。ただし、その有効性を検証するためには臨床試験による検証が必要である。

本研究の主な限界は、2 施設から前向き症例も含まれているが、症例数が少なく、後方視的症例を含む点である。探索段階では 33,612 箇所のアミノ酸置換部位を解析対象としたが、統計学的検出力 80%を維持するためには $n=1280$ の症例数が必要であった。そのため、本研究では探索段階において複数の統計手法を併用し、検証段階では別コホートを用いた。このような手法は、サンプルサイズに比してパラメータ数が多い状況に有効であることが報告されている (33, 61-63)。さらに、*C11orf24* の作用機序については未解明であり、診断モデルの有用性をより強固に裏付けるためには、多施設共同臨床試験による検証が必要である。今後は、有害事象や治療効

果の予測に役立つことが期待される。

結語として、*C11orf24* (rs901827) および治療前好中球数は、mFFX 療法や FOLFOXIRI 療法などのイリノテカン含有レジメンにおける重度好中球減少症の予測に有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。これらのバイオマーカーを用いた診断スクリーニングは、化学療法開始前における個別化医療の実現に寄与することが期待される。

6. 謝辞

本研究にあたり、ご指導いただいた永野浩昭教授に深甚なる謝意を表します。また、直接ご指導を受け賜りました恒富亮一先生に心より拝謝申し上げます。

7. 参考文献

- 1 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:12-49.
- 2 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Accessed January 21, 2025 <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>
- 3 Higashi T, Kurokawa Y. Incidence, mortality, survival, and treatment statistics of cancers in digestive organs-Japanese cancer statistics 2024. *Ann Gastroenterol Surg.* 2024;8:958-965.
- 4 Ghosn M, Ibrahim T, Assi T, El Rassy E, Kourie HR, Kattan J. Dilemma of first line regimens in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22:10124-10130.
- 5 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-1825.
- 6 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-1703.
- 7 Chan KKW, Guo H, Cheng S, et al. Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med.* 2020;9:160-169.
- 8 Chun JW, Lee SH, Kim JS, et al. Comparison between FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel including sequential treatment for metastatic pancreatic cancer: a propensity score matching approach. *BMC Cancer.* 2021;21:537.
- 9 Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer.* 2023;181:135-144.
- 10 Williet N, Petrillo A, Roth G, et al. Gemcitabine/Nab-Paclitaxel versus FOLFIRINOX in Locally Advanced Pancreatic Cancer: A European Multicenter Study. *Cancers (Basel).* 2021;13.
- 11 Uemura M, Sugiura T, Ashida R, et al. Predictive factors of actual 5-y recurrence-free survival after upfront surgery for resectable pancreatic cancer: Exploration of patients who did not require neoadjuvant treatment. *Ann Gastroenterol Surg.* 2024;8:1126-1136.
- 12 Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable

- pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49:190-194.
- 13 Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:157-168.
 - 14 Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol*. 2023;34:91-100.
 - 15 Yamada D, Kobayashi S, Takahashi H, et al. Results of a Randomized Clinical Study of Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel Versus Gemcitabine Plus S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (RCT, CSGO-HBP-015). *Ann Surg Oncol*. 2024;31:4621-4633.
 - 16 Abe T, Higaki E, Hosoi T, et al. Long-Term Outcome of Patients with Locally Advanced Clinically Unresectable Esophageal Cancer Undergoing Conversion Surgery after Induction Chemotherapy with Docetaxel Plus Cisplatin and 5-Fluorouracil. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:712-721.
 - 17 Yabushita Y, Park JS, Yoon YS, et al. Conversion surgery for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: A multicenter collaborative study conducted in Japan and Korea. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2024;31:481-491.
 - 18 Ushida Y, Inoue Y, Oba A, et al. Optimizing Indications for Conversion Surgery Based on Analysis of 454 Consecutive Japanese Cases with Unresectable Pancreatic Cancer Who Received Modified FOLFIRINOX or Gemcitabine Plus Nab-paclitaxel: A Single-Center Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:5038-5050.
 - 19 Kang H, Jo JH, Lee HS, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10:421-430.
 - 20 Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2014;105:1321-1326.
 - 21 Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81:1017-1023.
 - 22 Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus

- FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1306-1315.
- 23 Zhou H, Song Y, Jiang J, et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer. *Chin J Cancer Res.* 2016;28:598-605.
- 24 Glynne-Jones R, Hall MR, Lopes A, et al. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). *Heliyon.* 2018;4:e00804.
- 25 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:1609-1618.
- 26 Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res.* 1991;51:4187-4191.
- 27 Iyer L, King CD, Whittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest.* 1998;101:847-854.
- 28 Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res.* 2001;7:2182-2194.
- 29 Ma MK, McLeod HL. Lessons learned from the irinotecan metabolic pathway. *Curr Med Chem.* 2003;10:41-49.
- 30 Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3246-3253.
- 31 Satoh T, Ura T, Yamada Y, et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci.* 2011;102:1868-1873.
- 32 Hazama S, Nagashima A, Kondo H, et al. Phase I study of irinotecan and doxifluridine for metastatic colorectal cancer focusing on the UGT1A1*28 polymorphism. *Cancer Sci.* 2010;101:722-727.
- 33 Kanesada K, Tsunedomi R, Hazama S, et al. Association between a single nucleotide polymorphism in the R3HCC1 gene and irinotecan toxicity. *Cancer Med.* 2023;12:4294-4305.
- 34 Wang L, Hirayasu K, Ishizawa M, Kobayashi Y. Purification of genomic DNA from human whole blood by isopropanol-fractionation with concentrated NaI and SDS. *Nucleic Acids Res.* 1994;22:1774-1775.

- 35 Kechin A, Boyarskikh U, Kel A, Filipenko M. cutPrimers: A New Tool for Accurate Cutting of Primers from Reads of Targeted Next Generation Sequencing. *J Comput Biol.* 2017;24:1138-1143.
- 36 Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2009;25:1754-1760.
- 37 McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010;20:1297-1303.
- 38 Cingolani P, Platts A, Wang le L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin).* 2012;6:80-92.
- 39 Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81:559-575.
- 40 Jelin AC, Vora N. Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45:69-81.
- 41 He Y, Huang W, Tang Y, et al. Clinical and genetic characteristics in pancreatic cancer from Chinese patients revealed by whole exome sequencing. *Front Oncol.* 2023;13:1167144.
- 42 Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-Glucuronosyltransferase Gene and Irinotecan Toxicity A Pharmacogenetic Analysis. *Cancer Res.* 2000;60:6921-6926.
- 43 Minami H, Sai K, Saeki M, et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A1 genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:497-504.
- 44 Ichikawa W, Uehara K, Minamimura K, et al. An internally and externally validated nomogram for predicting the risk of irinotecan-induced severe neutropenia in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2015;112:1709-1716.
- 45 Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H, et al. Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:477-482.
- 46 Bai Y, Wu HW, Ma X, Liu Y, Zhang YH. Relationship between UGT1A1*6/*28 gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of irinotecan-based chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3071-3081.
- 47 Nakano S, Yuki S, Kawamoto Y, et al. Impact of single-heterozygous UGT1A1 on

- the clinical outcomes of irinotecan monotherapy after fluoropyrimidine and platinum-based combination therapy for gastric cancer: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:1800–1806.
- 48 Fraasier V, Kasri A, Miserey-Lenkei S, et al. C11ORF24 is a novel type I membrane protein that cycles between the Golgi apparatus and the plasma membrane in Rab6-positive vesicles. *PLoS One*. 2013;8:e82223.
- 49 Twells RC, Metzker ML, Brown SD, et al. The sequence and gene characterization of a 400-kb candidate region for IDDM4 on chromosome 11q13. *Genomics*. 2001;72:231–242.
- 50 Xu S, Lan H, Huang C, Ge X, Zhu J. Mechanisms and emerging strategies for irinotecan-induced diarrhea. *Eur J Pharmacol*. 2024;974:176614.
- 51 Kawato Y, Sekiguchi M, Akahane K, et al. Inhibitory Activity of Camptothecin Derivatives Against Acetylcholinesterase in Dogs and Their Binding Activity to Acetylcholine Receptors in Rats. *J Pharm Pharmacol*. 1993;45:444–448.
- 52 Takasuna K HT, Hirohashi M, Kato M, Nomura M, Nagai E, Yokoi T, Kamataki T. Involvement of β -Glucuronidase in Intestinal Microflora in the Intestinal Toxicity of Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) in Rats. *Cancer Res*. 1996;15;56(16):3752–3757.
- 53 Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12:72–78.
- 54 Tukey RH, Strassburg CP, Mackenzie PI. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol*. 2002;62:446–450.
- 55 Catalano M, Conca R, Petrioli R, Ramello M, Roviello G. FOLFOX vs FOLFIRI as Second-line of Therapy After Progression to Gemcitabine/Nab-paclitaxel in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:10271–10278.
- 56 Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016;114:737–743.
- 57 Ito G, Kawakami K, Aoyama T, et al. Risk factors for severe neutropenia in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine/nab-paclitaxel combination therapy. *PLoS One*. 2021;16:e0254726.
- 58 Nomura H, Tsuji D, Demachi K, et al. ABCB1 and ABCC2 genetic polymorphism as risk factors for neutropenia in esophageal cancer patients treated with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Chemother*

- Pharmacol. 2020;86:315-324.
- 59 Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117:1917-1927.
- 60 Reiner AP, Lettre G, Nalls MA, et al. Genome-wide association study of white blood cell count in 16,388 African Americans: the continental origins and genetic epidemiology network (COGENT). *PLoS Genet*. 2011;7:e1002108.
- 61 Tsunedomi R, Iizuka N, Yamada-Okabe H, et al. Identification of ID2 associated with invasion of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by gene expression profile. *Int J Oncol*. 2006;29:1445-1451.
- 62 Tanaka H, Hazama S, Iida M, et al. miR-125b-1 and miR-378a are predictive biomarkers for the efficacy of vaccine treatment against colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2017;108:2229-2238.
- 63 Nakashima-Nakasuga C, Hazama S, Suzuki N, et al. Serum LOX-1 is a novel prognostic biomarker of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:1308-1317.

表 1. 解析患者の背景

Clinical feature	Treatment regimens		
	Pancreatic cancer (<i>n</i> =163) ^a		Colorectal cancer
	mFFX (<i>n</i> =71) ^a	GnP (<i>n</i> =92) ^a	FOLFOXIRI (<i>n</i> =50)
Age (years)			
Mean±SD	66.8±9.8	65.8±8.7	64.7±10.6
Sex			
Male	42	48	36
Female	29	44	14
BMI (kg/m ²)			
Mean±SD	21.0±3.1	21.6±3.2	22.9±3.6
PS			
0	66	79	31
1	5	13	29
Treatment			
NAC	47	61	44
1st line	18	23	6
2nd line	6	8	0
Baseline Neut count (×10 ⁹ /l)			
Mean±SD	3.76±1.08	3.64±1.03	4.57±1.47
Neutropenia			
≥Grade 3	38	44	31
Grades 0–2	33	48	29
Diarrhea			
≥Grade 3	11	0	6
Grades 0–2	60	92	44

^a163 例中、23 例はレジメン間で重複している。

略語：mFFX, modified FOLFIRINOX; GnP, gemcitabine plus nab-paclitaxel; BMI, body mass index; PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NAC, neoadjuvant chemotherapy; Neut, neutrophil.

表 2. modified FOLFIRINOX 療法における患者背景と好中球減少症との関連

Factor	Neutropenia		<i>P</i> value ^a
	≥Grade 3 (<i>n</i> =38)	Grades 0–2 (<i>n</i> =33)	
Age (years)			
Mean±SD	68.8±10.3	63.8±10.9	0.063
Sex			
Male	21	21	0.629
Female	17	12	
BMI (kg/m ²)			
Mean±SD	20.1±2.9	22.0±3.1	0.010
PS			
0	36	30	0.658
1	2	3	
Treatment			
NAC	28	19	0.315
1st line	7	11	
2nd line	3	3	
Baseline Neut count (×10 ⁹ /l)			
Mean±SD	3.47±1.21	4.37±1.06	0.002
Diarrhea			
≥Grade 3	7	4	0.527
Grades 0–2	31	29	
<i>UGT1A1</i> *6			
-/-	29	26	1.000
-/*6	9	7	
<i>UGT1A1</i> *28			
-/-	27	25	0.790
-/*28	11	8	
<i>R3HCC1</i> (rs13530)			
T/T	1	3	0.068
T/G	10	13	
G/G	27	17	

^aStudent の *t* 検定 (年齢, BMI, 治療前の好中球数)、Fisher の正確検定 (性別、PS、治療背景, 下痢, *UGT1A1**6、*UGT1A1**28)、または、Cochran-Armitage 傾向検定 (*R3HCC1*)。

略語: BMI, body mass index; PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NAC, neoadjuvant chemotherapy; Neut, neutrophil.

表 3. modified FOLFIRINOX 療法における SNP と好中球減少症との関連

Genotype	Screening phase (n=20)					Validation phase (n=51)				Combined (n=71)			
	Yes ^a	No ^b	(%Yes)	StDeff ^c	P ^d	Yes ^e	No ^f	(%Yes)	P ^d	Yes ^e	No ^f	(%Yes)	P ^d
<i>KRT74</i>													
(rs670741)													
A/A	0	3	(0.0)	1.73	<0.001	4	3	(57.1)	0.987	4	6	(40.0)	0.045
A/C	0	6	(0.0)			14	12	(53.8)		14	18	(43.8)	
C/C	10	1	(90.9)			10	8	(55.6)		20	9	(69.0)	
<i>C11orf24</i>													
(rs901827)													
C/C	9	1	(90.0)	1.62	<0.001	8	4	(66.7)	0.028	17	5	(77.3)	<0.001
C/T	1	5	(16.7)			16	8	(66.7)		17	13	(56.7)	
T/T	0	4	(0.0)			4	11	(26.7)		4	15	(21.1)	
<i>HAUS8</i>													
(rs1130222)													
G/G	4	0	(100.0)	1.55	<0.001	11	10	(52.4)	0.921	15	10	(60.0)	0.045
G/A	6	2	(75.0)			14	10	(58.3)		20	12	(62.5)	
A/A	0	8	(0.0)			3	3	(50.0)		3	11	(21.4)	

^a初回治療サイクル後の Grade4 の好中球減少症。^b6 サイクル の治療中におけるグレード 0 または 1 の好中球減少症。^cStDeff, standardized difference。^dCochran-Armitage 傾向検定。^e6 サイクルの治療中におけるグレード 3 以上の好中球減少症。^f6 サイクルの治療中におけるグレード 0~2 の好中球減少症。

表 4. イリノテカンを含む三剤併用化学療法における *C11orf24* と下痢の関連

Genotype	Diarrhea ^a				Late diarrhea ^a			
	Yes	No	(% of Yes)	Odds ratio ^b	Yes	No	(% of yes)	Odds ratio ^b
mFFX (<i>n</i> =71)								
<i>C11orf24</i> (rs901827)								
C/C	8	14	(36.4%)	0.119	7	15	(31.8%)	0.095
C/T or T/T	3	46	(6.1%)	(<i>P</i> =0.003)	2	47	(4.1%)	(<i>P</i> =0.003)
FOLFOXIRI (<i>n</i> =50)								
<i>C11orf24</i> (rs901827)								
C/C	4	15	(21.1%)	0.410	4	15	(21.1%)	0.266
C/T or T/T	3	28	(9.7%)	(<i>P</i> =0.404)	2	29	(6.5%)	(<i>P</i> =0.184)

^a 「Yes」は観察期間中のグレード3以上の下痢を指し、「No」は観察期間中のグレード0～2の下痢を指す。^bFisherの正確検定を使用。

略語：mFFX, modified FOLFIRINOX.

表 5. modified FOLFIRINOX 以外のレジメンにおける SNP と好中球減少症の関連

Genotype	Neutropenia ^a			<i>P</i> value ^b	Odds ratio ^c
	Yes	No	(% of yes)		
GnP (<i>n</i> =92) ^d					
<i>C11orf24</i> (rs901827)					
C/C	17	17	(50.0)	0.385	0.49
C/T	22	21	(51.2)		(<i>P</i> =0.267)
T/T	5	10	(33.3)		(C/C, C/T vs. T/T)
<i>R3HCC1</i> (rs13530)					
T/T	3	2	(60.0)	0.596	1.46
T/G	14	21	(40.0)		(<i>P</i> =0.406)
G/G	27	25	(51.9)		(T/T, T/G vs. G/G)
FOLFOXIRI (<i>n</i> =50) ^e					
<i>C11orf24</i> (rs901827)					
C/C	14	5	(73.7)	0.033	0.191
C/T	14	7	(66.7)		(<i>P</i> =0.030)
T/T	3	7	(30.0)		(C/C, C/T vs. T/T)
<i>R3HCC1</i> (rs13530)					
T/T, T/G ^f	10	12	(45.5)	-	3.50
G/G	21	7	(75.0)		(<i>P</i> =0.043)

^a 「Yes」は観察期間中のグレード 3 以上の好中球減少症を指し、「No」は観察期間中のグレード 0～2 の好中球減少症を指す。^bCochran-Armitage 傾向検定を使用。^cFisher の正確検定を使用。^dGnP, 膵癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法。^eFOLFOXIRI, modified FOLFIRINOX 療法と同じ三剤の抗癌剤から構成され、大腸癌の治療に用いられている。^fT/T 遺伝子型は 1 例のみであったため、T/G 遺伝子型の群に統合した。

表 6. modified FOLFIRINOX 療法における好中球減少症の単変量解析および多変量解析

Factor		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	(95% CI)	<i>P</i> value	OR	(95% CI)	<i>P</i> value
Age (years)	(Numerical)	1.04	(0.997–1.09)	0.068	1.04	(0.972–1.10)	0.280
Sex	(Categorical) ^a	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)	(Ordinal) ^b	2.31	(0.868–6.15)	0.094	2.02	(0.582–7.01)	0.268
<i>C11orf24</i> (rs901827)	(Ordinal: 1) ^c	0.385	(0.112–1.32)	0.128	0.512	(0.116–2.26)	0.377
	(Ordinal: 2) ^c	0.0784	(0.0177–0.347)	<0.001	0.102	(0.0191–0.550)	0.008

単変量解析および多変量解析は、膵癌に対して modified FOLFIRINOX 療法を施行された 71 例全例を対象に、グレード 3 以上の好中球減少症について実施した。^a 男性および女性それぞれ 1 および 2 に置換した。^b T/T 遺伝子型は症例数が少なかったため T/G 遺伝子型の群に統合し、G/G および T/G に、T/T を 1 に置換した。^c C/C、C/T、T/T はそれぞれ 0、1、2 に置換した。

略語：OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; Neut, neutrophil.

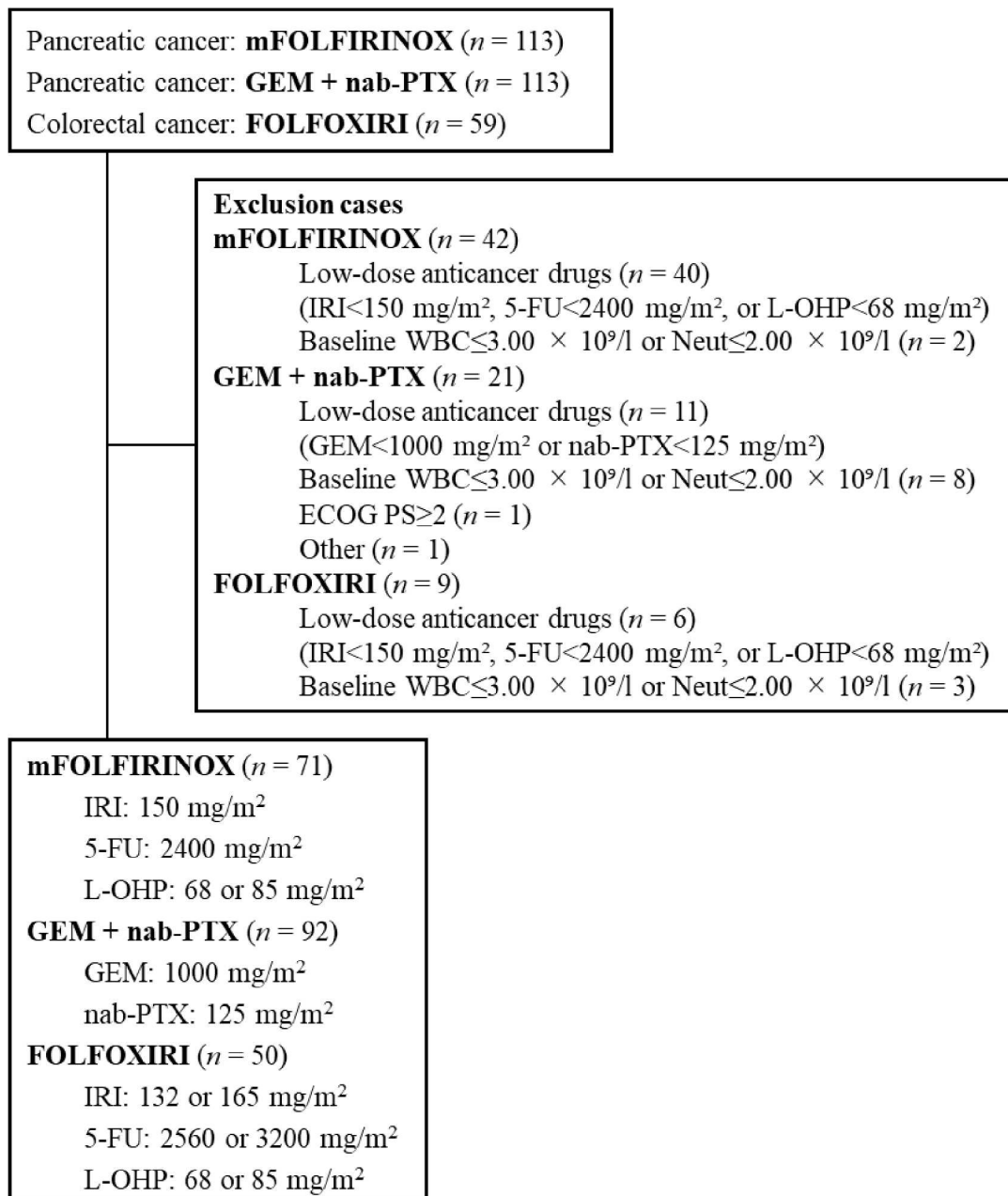


図 1

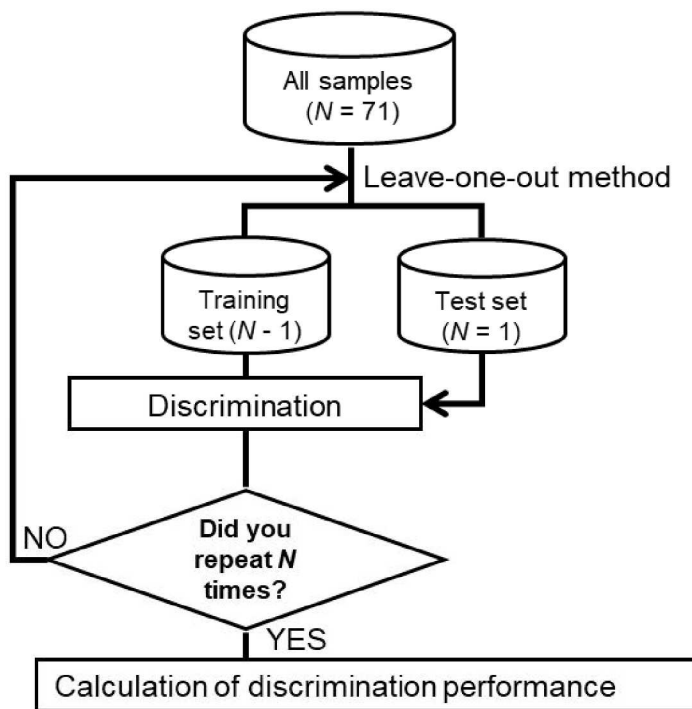
本研究における患者選択のフローチャート

除外基準を満たした患者を除いた後、解析対象コホートは、
mFOLFIRINOX 療法を施行した膵癌患者 71 例、GEM+nab-PTX 療法を施

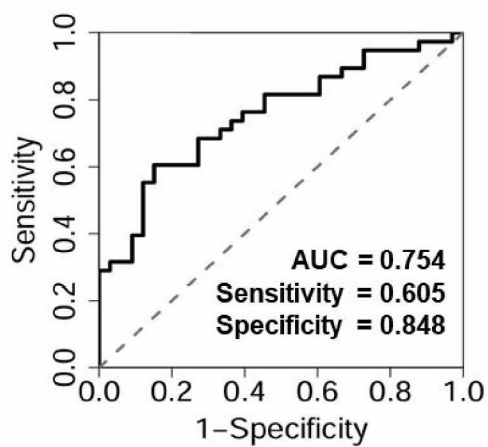
行した膵癌患者 92 例、および FOLFOXIRI 療法を施行した大腸癌患者 50 例で構成された。

略語：mFOLFIRINOX, modified FOLFIRINOX; GEM, gemcitabine; nab-PTX, nab-paclitaxel; IRI, irinotecan; 5-FU, fluorouracil; L-OHP, oxaliplatin; WBC, white blood cell; Neut, neutrophil; PS, Performance Status.

A



B



C

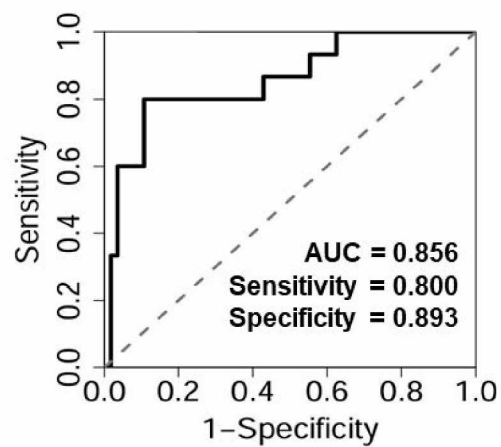


図 2

好中球減少症のリスク因子を用いた予測モデルの診断性能

A) Modified FOLFIRINOX 療法を施行された症例における好中球減少

症の予測モデルを、Leave-one-out cross-validation を伴うロジスティック回帰解析を用いて構築した。

B), C) グレード 3 以上の好中球減少およびグレード 4 の好中球減少症の発症に対する診断性能を評価する ROC 曲線。モデルの構築に用いたリスク因子は治療前好中球数および *C11orf24* である。

補足表 1. 全解析症例における C11orf24 遺伝子型別の治療前の好中球数

		Baseline Neut count ($\times 10^9/l$)	
Genotype	Number of cases	Mean $\pm$ SD	<i>P</i> value ^a
<i>C11orf24</i> (rs901827)			
C/C	75	4.05 $\pm$ 1.49	0.318
C/T	94	3.84 $\pm$ 1.18	
T/T	44	4.18 $\pm$ 1.26	

^a一元配置分散分析を用いた。

略語 : Neut, neutrophil.