

京都大学	博士 (医学)	氏名	尾上 雅英
論文題目	<p><i>UGT1A1*6</i> polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients (日本人がん患者において <i>UGT1A1*6</i> は塩酸イリノテカンによる重篤な好中球減少症の予測因子となる)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>塩酸イリノテカン(CPT-11)は、肺がん、胃がん、大腸がん等に対して、高い有効性を示す抗がん剤である。しかし、一部の患者では重篤な好中球減少や下痢が認められ、副作用発現を軽減する投与方法を開発することは、がん化学療法の安全性を高める上で重要である。CPT-11の活性代謝物SN-38は、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)によってグルクロン酸抱合された後、主に胆汁中へ排泄される。これまでにUGT1A1プロモーター領域の遺伝子多型 <i>UGT1A1*28</i>(-40_-39insTA)がSN-38のグルクロン酸抱合活性を低下させ、好中球減少のリスク因子となることが証明されている。米国では2005年、<i>UGT1A1*28</i>の遺伝情報に基づいてCPT-11の投与量調節を行うことが添付文書に追記された。他の遺伝子多型としては、エンハンサー領域に存在する <i>UGT1A1*60</i>(-3279T>G)、アミノ酸置換をもたらす <i>UGT1A1*6</i>(211G>A)などが報告されている。しかし、遺伝子多型のアレル頻度は、欧米人とアジア人では異なることから、副作用との関連性を解析する際には、人種差を考慮した検討が必要である。そこで本研究では、日本人患者を対象にして、<i>UGT1A1</i>の遺伝子多型とCPT-11による副作用との関連性について解析した。さらにCPT-11とSN-38の肝移行を媒介するorganic anion transporting polypeptide 1B1(OATP1B1, <i>SLCO1B1</i> 遺伝子)の遺伝子多型に関する検討も加えた。</p> <p>京都大学医学部附属病院外来化学療法部において、CPT-11が投与された133名を対象患者とした。血液検体からゲノムDNAを抽出し、ダイレクトシーケンス法によって <i>UGT1A1</i> (<i>UGT1A1*60</i>, <i>*28</i>, <i>*6</i>, <i>*27</i>) と <i>SLCO1B1</i> (<i>SLCO1B1*15</i>) 遺伝子多型を調べた。アレル頻度はこれまでの報告と類似しており、<i>UGT1A1*6</i> (+/+)患者は6名であったのに対して、<i>UGT1A1*28</i> (+/+)患者は1名しか認められなかった。</p> <p>CPT-11投与1コースの期間中の副作用について調査したところ、29名(22%)の患者がgrade3以上の好中球減少を示した。好中球減少と患者背景(臨床検査値・CPT-11投与情報等)との関連性について解析したところ、CPT-11投与前の好中球数値と総ビリルビン値が好中球減少と有意な関連を示した。</p> <p>次に好中球減少と <i>UGT1A1</i> および <i>SLCO1B1</i> 遺伝子多型の関連性についてカイ2乗検定で解析したところ、<i>UGT1A1*6</i>のみ有意な関連を示した(<i>UGT1A1*6</i> (+/+)：オッズ比 7.78[95%信頼区間 1.36-44.51])。さらに、CPT-11投与前の好中球数値、性別、レジメンなどを使用し、ロジステック回帰分析を行ったところ、同様の結果が得られた(<i>UGT1A1*6</i> (+/+)：オッズ比 7.63; 95%信頼区間, 1.05-55.61; $P = 0.045$)。一方、<i>UGT1A1*6</i>が関連した好中球減少に対して、<i>SLCO1B1*15</i>による相加的な効果を示さなかった。</p> <p>以上の結果、CPT-11による好中球減少は、<i>UGT1A1*6</i>と強く関連していることが判明した。これらの知見は、<i>UGT1A1</i>の遺伝子多型を用いたCPT-11の個別化薬物治療を実践するための有用な情報となり、副作用発現の予測精度を向上させる上で重要な指標になるものと考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

抗がん剤塩酸イリノテカン(CPT-11)の代謝は、グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)によって媒介されている。これまでにUGT1A1の活性が、遺伝子多型*UGT1A1*28*によって低下し、好中球減少のリスク因子となることが明らかにされてきた。しかし、*UGT1A1*28*の頻度は欧米人で高くアジア人では低いことから、人種差を考慮した解析が必要である。このような背景のもと申請者は、日本人がん患者を対象にして、*UGT1A1*の遺伝子多型とCPT-11による好中球減少との関連性について検討を加えた。

検討した主な遺伝子多型は、*UGT1A1*(*UGT1A1*60*, **28*, **6*, **27*)で、各遺伝子多型の頻度はこれまでの報告と類似していた。CPT-11投与1コースの期間中に、29名(22%)の患者がgrade3以上の好中球減少を示した。好中球減少と患者背景(臨床検査値・CPT-11投与情報等)との関連を調べたところ、CPT-11投与前の好中球数値と総ビリルビン値が有意な関連を示した。さらに遺伝子多型との関連性について解析したところ、*UGT1A1*6*のみ有意な因子として抽出された(オッズ比7.78)。さらに、ロジステック回帰分析によっても同様の結果が得られた(オッズ比7.63)。従って、CPT-11による好中球減少は、*UGT1A1*6*と強く関連していることが判明した。

以上の研究は、日本人がん患者におけるCPT-11による好中球減少と*UGT1A1*遺伝子多型との関連性の解明に貢献し、CPT-11の個別化薬物療法の実践に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成21年2月5日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降