

氏 名	鈴木 寿人			
学 位 の 種 類	博士（医学）			
学 位 記 番 号	博甲第 8280 号			
学位授与年月	平成 29 年 3 月 24 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Genotyping <i>NUDT15</i> can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age  ( <i>NUDT15</i> 多型は学童期前のリンパ芽球性白血病患者の 6-MP を減量する予測因子となる)			
主 査	筑波大学教授	博士（薬学）	本間 真人	
副 査	筑波大学教授	博士（医学）	近藤 匡	
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	小原 直	
副 査	筑波大学講師	博士（理学）	三輪 佳宏	

## 論文の内容の要旨

鈴木寿人氏の博士学位論文は、小児急性リンパ芽球性白血病患者の維持療法における 6-mercaptopurine の投与量と Nudix (Nucleoside Diphosphate Linked Moiety X)-Type Motif 15 : *NUDT15* 遺伝子多型の関連を検討し、年齢によるサブ解析を行ったものである。その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

小児急性リンパ芽球性白血病（ALL）の 5 年生存率は 90%以上との報告もあり、現状ではより安全で副作用の少ない治療法の開発が求められている。現在の ALL の治療プロトコルでは 1～2 年間の維持療法期に 6-mercaptopurine (6-MP) と Methotrexate を使用し、白血球数を 2,000-3,500 / $\mu$ L に維持して ALL の再発を抑制している。

2014 年に Yang SK らにより 6-MP のプロドラッグである Azathioprine を使用している炎症性腸疾患の患者で *NUDT15* 遺伝子多型が白血球減少症と関連していることが、2015 年に Yang JJ らにより小児 ALL の維持療法期の 6-MP の投与量と *NUDT15* 多型の関連が報告された。著者は、日本人の小児 ALL 患者を対象に *NUDT15* 多型と 6-MP の投与量の関連を調べることを本研究の目的としている。

小児の臓器は発達段階であり、吸収、分布、代謝、排泄などの予備力が乏しく、環境要因による後天的な影響も少ないことから、遺伝子多型の影響を受けやすいことが知られている。著者は小児 ALL が年齢により治療のリスク分類をされていることに注目し、病勢もしくは投与量に年齢が影響している可能性も考え、サブ解析として患者を年齢で層別化し、その影響についても検討を行っている。

### (対象と方法)

1998 年～2014 年に筑波大学附属病院と茨城県立こども病院で治療終了後、外来通院を継続している小児 ALL 患者を対象としている。同意の得られた患者の診療録より維持療法期間の 6-MP の平均投与量、白血球数、最大 ALT 値、感染症に伴う投薬中止回数、ALL 再発の有無について後方視的に調査を行っている。*NUDT15* (c.415C>T, p.Arg139Cys, rs116855232)、Thiopurine methyltransferase: *TPMT* (c.719A>G, p.Tyr240Cys, rs1142345)、Inosine triphosphate pyrophosphatase: *ITPA* (c.94C>A, p.Pro32Thr, rs1127354) の多型解析を行い、臨床データと比較を行っている。また、患者をリスク分類（東京小児がん研究グループ）に利用される 7 歳未満と 7 歳以上に層別化し、遺伝子多型と臨床データの比較も行っている。

### (結果)

59 名の小児 ALL 患者のうち、超高リスク群に分類される 6 名と染色体異常を伴う 1 名、プロトコル逸脱の 1 名を除外した 51 名を解析対象としている。遺伝子多型の頻度は日本人健常集団と差がないことを確認している。全患者を対象とした解析では、遺伝子多型と臨床データの間に有意な関連はなかったが、年齢層別化解析では、7 歳未満の患者 (n=31) において *NUDT15* に変異を有している、6-MP の投与量が有意に少ないことを明らかにしている (p=0.04)。その他の白血球数、ALT 値、易感染性、ALL 再発の有無との関連はないことが認められている。

### (考察)

*NUDT15* の機能は、がん細胞に対してアポトーシスを引き起こす 6-MP の代謝産物である TGTP や TdGTP を脱リン酸化し、アポトーシスを抑制すると考えられている。すなわち遺伝子変異を有している患者ではアポトーシスが亢進し、6-MP の細胞傷害作用が高まると考えられる。本研究でも、遺伝子変異を有する児は野生型の児よりも少量の 6-MP で白血球数を治療閾値 (2,000～3,500 /  $\mu$ L) に維持していたことから、著者は変異を有する患者で 6-MP の細胞傷害作用が強まることを確認している。

日本人の *NUDT15* 遺伝子変異の頻度 (0.116) は、これまで 6-MP の効果との関連が報告されている *TPMT* 遺伝子変異の頻度 (0.009) より高く、著者は日本人における 6-MP の初期投与量の決定には *TPMT* より *NUDT15* 遺伝子多型解析の方が有用であると考えている。

また著者は、6-MP の投与量の決定に対する *NUDT15* 多型解析が、7 歳未満の ALL 患者に有用であることを明らかにしている。既報の論文では年齢を加味した解析はなされておらず、著者が提唱した新知見である。患者数の少ないことによる影響の可能性もあるが、*NUDT15* 遺伝子が年齢に伴う活性の変化や、年少児においては造血能などの予備力が乏しく遺伝子多型の影響を受けやすいなどの機序が推測され、これらについては今後症例を重ねた検討で明らかにされることが期待される。

### (結論)

著者は、学童期前 (7 歳未満) の *NUDT15* 遺伝子変異を有する ALL 患者は野生型の患者よりも 6-MP の投与量が少ないことを明らかにし、小児におけるファーマコゲノミクス研究には年齢層別化による解析が有用である可能性を示している。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究により、学童期前の日本人の小児急性リンパ芽球性白血病患者において、*NUDT15* 遺伝子多型が 6-mercaptopurine の細胞傷害作用と関連することを明らかにし、*NUDT15* 遺伝子多型解析が 6-mercaptopurine の投与量の決定に有用であることを示した。本論文は、希少疾患である小児がん治療において、より安全な個別化医療の推進に寄与するものである。

平成 28 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。