

氏名（本籍）	鈴木 涼子（千葉県）			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第	7496	号	
学位授与年月	平成 27 年 4 月 30 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	Influence of <i>SLCO1B1</i> polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia ( <i>SLCO1B1</i> 遺伝子多型は小児急性リンパ性白血病維持療法経過に影響を与える)			
主査	筑波大学教授	医学博士	吉川	裕之
副査	筑波大学講師	博士（理学）	三輪	佳宏
副査	筑波大学講師	博士（医学）	水本	斉志
副査	筑波大学講師	博士（医学）	横山	泰久

## 論文の内容の要旨

### (目的)

小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は、小児がんの中で最も頻度の高い疾患であり、既存の抗腫瘍薬による治療強度の強化、新規薬剤の開発、支持療法の進歩、リスクに応じた層別化治療の導入により、治療成績は著しく改善した。しかし、一部の患者は治療毒性により治療の減量・休薬を要す。小児 ALL 治療には維持療法が組み込まれ、多くの治療レジメンで 6-mercaptopurin (6-MP) と methotrexate (MTX) 内服が行われる。これらの薬剤の代謝・輸送に関与する蛋白遺伝子多型と治療毒性との関連が報告されているが、その多くが欧米人を中心としており、日本人を対象とした研究は少ない。本研究では、日本人小児 ALL 患者を対象として、維持療法中の薬剤投与量および治療毒性と 6-MP および MTX の代謝・輸送に関連した蛋白遺伝子多型との関連を調査する。

### (対象と方法)

対象は、維持療法として 6-MP と MTX 投薬を受けた日本人小児 ALL 患者 53 例。維持療法治療プロトコルは、開始投与量を 6-MP 40 mg/m<sup>2</sup>/day、MTX 25 mg/m<sup>2</sup>/week とし、白血球数 2,500/μL 以上 3,500/μL 未満、AST・ALT 値 750 IU/L 未満となるように、6-MP、MTX の順で投与量の増減を行った。評価項目として、維持療法中の最低白血球数、最高 ALT 値、6-MP および MTX 平均投与量を診療録より後方視的に収集した。標的遺伝子は 6-MP および MTX 代謝・輸送に関連した蛋白遺伝子 6 遺伝子 8 塩基多型 (SNP) (*TPMT\*3C*、*IIPA* c. 94C>A、*MRP4* c. 2269G>A、*MTHFR* c. 677C>T、c. 1298 A>C、*RFC1* c. 80G>A、*SLCO1B1* c. 1865+4846T>C、c. 521T>C) について TaqMan PCR 法を用いて検索した。DNA は寛解期患者末梢血から抽出した。遺伝子多型と評価項目との関連を Mann-Whitney U 検定を用いて検討し、P 値 < 0.005 を統計学的有意とした。

### (結果)

対象患者は 53 例 (中央値年齢 4.7 歳、うち男児 23 例、女児 30 例、中央値観察期間 6.5 年) で、うち

再発4例だった。TPMT\*3Cはヘテロ接合体が1例のみで他は全て野生ホモ接合体であったため、評価項目との関連解析は行わなかった。

*SLCO1B1* c.521T>C 変異アレル型群(TC/CC)で野生ホモ群(TT)6-MP平均投与量が有意に低値だった(25.4対38.2mg/m<sup>2</sup>/day、P=0.003)。他の6SNPsと6-MP平均投与量とは関連は認めなかった。関連解析を行った7SNPsと評価項目(最低白血球数、最高ALT値、6-MPおよびMTX平均投与量)との関連は認めなかった。

### (考察)

本研究では小児ALLの維持療法において*SLCO1B1* c.521T>C変異アレルは6-MP平均投与量と関連があることを示した。また、他の遺伝子、*ITPA*、*MRP4*、*MTHFR*、*RFC1*と治療毒性および薬剤投与量とは関連は認めなかった。

SLC0(solute carrier organic anion transporter family member)1B1は肝細胞類洞側に発現するMTX取り込み輸送膜蛋白である。大量MTX療法(1-5g/m<sup>2</sup>)を受けた欧米人小児ALL患者において、*SLCO1B1*遺伝子多型とMTX排泄低下との関連が報告されている。しかし、これまで小児ALL維持療法での治療毒性と*SLCO1B1*遺伝子多型との関連報告はない。本研究で*SLCO1B1*遺伝子多型と関連が認められたのがMTX平均投与量ではなく、6-MP平均投与量であった理由として、本研究の維持療法プロトコルでは薬剤投与量調整がまず6-MPの増減から行われるため、MTX毒性に対する薬剤投与量調整の結果が6-MP投与量に強く反映されたと考えられた。

TPMT(thiopurine S-methyltransferase)とITPA(inosine triphosphate pyrophosphatase)は6-MP代謝酵素で、欧米人小児ALLで遺伝子多型と6-MP毒性増強との関連が報告されている。また、MRP(multidrug resistant protein)4は6-MP排出輸送膜蛋白で、日本人成人炎症性腸疾患患者で6-MP代謝産物である6-TGN血中濃度高値と白血球数低下との関連が報告されている。本研究ではITPAおよびMRP4遺伝子多型と毒性評価項目との関連は認めなかった。また、TPMT\*3Cの変異アレル頻度は0.006と欧米人に比べ低頻度であり、日本人での6-MP毒性予測因子としての有用性は低いと考えられた。

MTHFR(methylenetetrahydrofolate reductase)は葉酸代謝酵素であり、RFC(reduced folate carrier)1は葉酸およびMTX取り込み輸送膜蛋白であるが、いずれも遺伝子多型と大量MTX療法でのMTX排泄低下との関連が報告されている。しかし、本研究ではMTHFRおよびRFC1遺伝子多型と毒性評価項目との関連は認めなかった。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究では、維持療法として6-MPとMTX投薬を受けた日本人小児ALL患者において、開始投与量を6-MP 40 mg/m<sup>2</sup>/day、MTX 25 mg/m<sup>2</sup>/weekとし、白血球数2,500/ $\mu$ L以上3,500/ $\mu$ L未満、AST・ALT値750 IU/L未満となるように6-MP、MTXの順で投与量の増減を行った場合、*SLCO1B1*遺伝子多型は小児ALL維持療法での6-MP減量予測因子となることを見いだしたことに独創点がある。SLC01B1は肝細胞類洞側に発現するMTX取り込み輸送膜蛋白であり、MTXの有害事象に関連した結果、減量の順番が6-MPを先行させたことにより、6-MPの減量に関連したという解釈が合理的と考えられる。いずれにしても、*SLCO1B1*遺伝子多型は6-MP・MTX併用療法の有害事象(白血球減少および肝機能検査異常)と関連しているというのが重要であり、がん化学療法の個別化にも貢献しうる論文として高く評価される。

平成27年2月20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。