

氏名（本籍）	福島 紘子（神奈川県）			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第 7051 号			
学位授与年月	平成26年 3月25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	<i>MTHFR</i> 遺伝子多型は小児リンパ性悪性腫瘍患者の生命予後と関連していた			
主査	筑波大学教授	医学博士	吉川 裕之	
副査	筑波大学教授	博士（薬学）	本間 真人	
副査	筑波大学講師	博士（医学）	河合 弘二	
副査	筑波大学講師	博士（理学）	三輪 佳宏	

## 論文の内容の要旨

### （目的）

日本人小児急性リンパ性白血病（ALL）及び悪性リンパ腫（NHL）患者における*MTHFR*遺伝子多型および*SLCO1B1*遺伝子多型（*MTHFR*c.677C>T, c.1298A>C, *SLCO1B1* c.1865+4846T>C, c.521T>C）と再発・死亡などの生命予後との関連、並びにALL患者でMTX単剤投与を受けたものを抽出し、MTX単独療法中の有害事象並びに血中濃度と遺伝子多型との関連を検討した。

### （対象と方法）

1993年11月～2012年11月に筑波大学附属病院・茨城県立こども病院で大量MTX療法（3 g/m<sup>2</sup>もしくは5 g/m<sup>2</sup>）を受けたALL患者82例（BCP;68例、T;9例、その他;5例）及びNHL患者21例（Burkit;10例、DLBCL;2例、T;5例、その他;4例）、の103例を対象とした。臨床情報は後方視的に診療録から抽出した。*MTHFR*(c.677C>T, c.1298A>C)と*SLCO1B1*(c.1865+4846T>C, c.521T>C)の遺伝子型同定は寛解期患者末梢血もしくは骨髄血からDNAを抽出し、Taqman PCR法で行った。*MTHFR* c.1298A>Cの遺伝子型は、再発・死亡症例の全例と、第1寛解期患者の一部において、Sanger法を用いても同定を行った。

### （結果）

小児ALL患者82例、NHL患者21例のうち、第1寛解期を維持しているものが89例、第2/3寛解期8例、

死亡例6例であった。発症時年齢の中央値は7.4 (0.2-19.2) 歳で男児62例、女児41例、観察期間は中央値59.9 (2.1-188.8) か月であった。*MTHFR* c.1298A>CのCアレルを少なくとも1つ持つ患者35例は全例第一寛解期を維持しているが、AAアレルを有する患者67例中13例が再発・原病死をしていた (p=0.004)。*SLCO1B1*多型(c.1865+4846T>C, c.521T>C)は生命予後との関連は認められなかった。

MTX単独療法 (3g/m<sup>2</sup>) はALLの58例に対し、計149コース施行された。男性25例、女性33例。年齢中央値6.5 (1.6-15.8) 歳。観察期間中央値 66.5 (10.2-188.8) か月であった。最終観察時の状態は、第1寛解期51例、第2・3寛解期6例、原病死1例であった。*MTHFR*c.677C>TのTアレルを有している遺伝子型でgrade2以上の肝酵素ALT上昇 (p=0.006) と、治療計画の投与遅延 (p=0.03) と関連があった。*MTHFR*c.1298A>Cの野生型ホモ型では有意にALTが上昇した (p=0.036)。一方で、*SLCO1B1*多型(c.1865+4846T>C, c.521T>C)と有害事象や治療計画遅延との関連は認められなかった。

#### (考察)

*MTHFR* c.1298A>CのCアレルを少なくとも1つ有する小児ALLおよびNHL患者 (35例) が全例第一寛解期を維持する一方で、AAアレルを有する患者 (67例) で有意に再発・原病死が多いことが示された。日本人小児血液悪性腫瘍患者の遺伝子多型と治療成績との関連を調査した研究は検索範囲内ではなく、今回の研究が初出のものである。

*MTHFR* c.677C>TのTアレルを有する群においてMTX単独療法でALT上昇などの有害事象がより強く出現し、治療計画遅延と関連していたことを示した。*MTHFR*c.1298A>Cの野生型ホモ型でも有意にALTが上昇した。これは主として欧米人を対象とした過去の報告と共通点があるが、日本人小児ALL・NHL患者を対象とした研究とは異なった結果であった。その理由として本研究では、より多人数かつ治療内容が均一な患者群が対象であったことから、より正確な検討ができたと考えられる。

大量MTX療法 (3 g/m<sup>2</sup>もしくは5 g/m<sup>2</sup>) を受けた小児ALLおよびNHL患者では、*MTHFR* c.1298A>CのCアレルを一つでも有することが予後良好因子であると示唆される。また、小児ALL患者への大量MTX療法において*MTHFR* c.677C>TのTアレルはALT高値及び治療計画遅延と関連し、*MTHFR*c.1298A>Cの野生型ホモ型でもALT高値と関連している。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

本研究では、大量MTX療法を受けた小児ALLおよびNHL患者で生命予後に関係する遺伝子多型を検出し、かつ大量MTX療法を受けた小児ALLで有害事象に関連する遺伝子多型を見いだしたことに独創点がある。がん化学療法における遺伝子多型による有効性、安全性への影響は未だ知見が不足しており、国内外の報告が一致しない傾向がある。統計学的問題を解決するには症例数を増やすことが重要であり、民族差を調べるには国際共同研究を進めることが重要である。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 25 年 12 月 25 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。