

氏名（本籍）	ZAMAN SANJANA		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	7461	号
学位授与年月	平成 27 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	Genotyping of TPMT and ITPA and risk of adverse effects among the children with acute lymphoblastic leukemia treated with 6-mercaptopurine in Bangladesh (バングラデシュにおいて6-mercaptopurine を投与中の白血病小児に見られる有害作用と薬物代謝酵素遺伝子多型に関する研究)		
主査	筑波大学教授	Doctor of Public Health	我妻 ゆき子
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（医学）	岡田 昌史
副査	筑波大学講師	博士（医学）	河合 弘二

論文の内容の要旨

(目的)

バングラデシュにおいて 6-mercaptopurine を投与中の急性リンパ性白血病（ALL）小児患者における薬物代謝酵素遺伝子多型について調査し、その遺伝子多型が薬物治療の有害作用の発生と関連しているかについて明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

バングラデッシュの首都、ダッカにある 2 つの 3 次医療機関において実施された。小児血液腫瘍科にて急性リンパ性白血病と診断され、6-mercaptopurine（6-MP）を投与中の 75 人の患者をリクルートした。対照群としては、ダッカの一般病院の小児患者で、がん以外の疾患で、下痢症や呼吸器感染症などの軽症患者から 75 人をリクルートとした。

リクルート期間は、2013 年 1 月から 12 月の 1 年間であった。2ml の末梢血から Genomic DNA Isolation キットにて DNA が抽出された。TaqMan Assay-on-Demand SNP Typing System を用いて、TPMT*3C、TPMT*2、TPMT*3B と ITPA 遺伝子多型を同定した。PCR は、384-well format ABI PRISM 7900HT を用い、解析バージョン 2.2.2 (Applied Bio Systems) にて実施された。

年齢、性別、症候、病態、有害作用などについて、Case Report Form に記載した。また、血液検査データ（CBC、bilirubin、ALT、creatinine）についても記録した。臨床所見や検査データについては、

治療経過中のもっとも重症なものを解析に使用した。2年間の維持療法の期間に生じた有害作用としては、肝障害の他、化学療法に引き続き生じたすべての有害作用とした。血液毒性としては、neutropenia、absolute neutrophil count (ANC) $<1.0 \times 10^9/L$ とした。その他の有害作用についても明確に定義して使用した。

(結果)

TPMT と ITPA 薬物代謝酵素遺伝子多型は、4% (6/150) と 22.7% (34/150) であった。対照群においては、TPMT*3B(rs1800460)、TPMT*3C(rs1142345)、ITPA 94C>A(rs1127354) 遺伝子多型は、それぞれ 0.006、0.020、0.903 であった。ALL 患者群では、TPMT*3C と ITPA 遺伝子多型は、それぞれ 0.010 と 0.153 であった。患者群で TPMT*3C 変異は、leucopenia (P=0.037)、neutropenia (P=0.017)、thrombocytopenia (P=0.008) の発生と関連していた。ITPA 変異は fever (P=0.003)、neutropenia (P=0.001)、liver toxicity (hyperbillirubinemia, P=0.048, and raised serum ALT, P=0.007) と関連していた。

(考察)

薬物代謝酵素遺伝子多型の情報は、安全で有効な治療のために重要であり、個別化治療への道筋につながる有用な手段である。6-MPによる治療成績とTPMT遺伝子多型の関連性については、これまでにいくつかの報告があった。しかし、バングラデシュにおいてALL小児患者での遺伝子タイピングは実施されておらず、ファーストレポートである。この研究によって、TPMTとITPAの薬物代謝遺伝子多型が有害作用の発生に重要な役割を担っていることが示された。限界としては、サンプルサイズの問題があり、有害作用との関連については、さらなる検証が求められた。

審査の結果の要旨

(批評)

ITPA94C>A の頻度は、バングラデシュにて非常に高かった。このことが有害作用の高い頻度に結びついている可能性がある。この研究により、TPMT、ITPA といった薬物代謝酵素遺伝子のスクリーニングが、治療アウトカムの改善につながることを示唆された。今後、さらなる検証が必要ではあるが、高頻度の有害作用を予防し治療成績を向上させる手段としての遺伝子タイピングは大変有用である。本研究は従前の研究に比して、治療経過を詳細に調査し、包括的なデータ解析を、バングラデシュで実施している点で高く評価される。また、TPMT と ITPA の遺伝子多型頻度を明らかにしたことは、極めて意義あるものであり、遺伝子タイピングによる治療前スクリーニングの導入についても独創的な見解が見いだされていることは、より効果的な治療の実現の具体化に資するものであり、評価に値する。

平成 26 年 12 月 18 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。