

論文概要

○論文題目

Influence of *SLCO1B1* polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia
(*SLCO1B1* 遺伝子多型は小児 ALL 維持療法経過に影響を与える)

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 須磨崎 亮 教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

(氏名) 鈴木 涼子

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 40mg/m²/day、MTX 25mg/m²/week とし、白血球数 2,500/μL 以上 3,500/μL 未満となるように 6-MP、MTX の順に交互に投与量の 25%ずつ増減を行った。また AST・ALT 値 >750 IU/L で休薬し、200 IU/L で再開を行った。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 一塩基多型(SNP) (*TPMT*3C*、*ITPA* 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 TaqManPCR 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/m²/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 多型は 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。

SLCO(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/m²)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。本研究では、c. 521T>C 多型群で 6-MP 投与量が低値となった (P=0.003) が、最低白血球数・最高 ALT 値との関連は認めなかった。これは、多型を持つ患者では毒性がより高頻度に認められ 6-MP 投与量が低値となったと考えられた。しかし、白血球数や AST・ALT 値に応じた個別化薬剤投与量調整により、6-MP 投与量は減量されたが、重篤な白血球減少や肝障害を来すことはなかったと考えられた。

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。

今後、より大きなコホートでの前向き研究を計画し、小児 ALL 維持療法において *SLCO1B1* 多型が与える影響について検討する。また、酵素活性および薬物代謝産物血中濃度測定を検討項目とし、遺伝子多型と薬剤毒性および薬物動態学/薬物力学との関連について明らかにすべきである。

結論：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 投与量低下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。6-MP と MTX を用いた小児 ALL 維持療法において、*SLCO1B1* c. 521T>C 遺伝子多型の有無は、6-MP 投薬量減量の予測因子として有用である可能性がある