

論 文 概 要

論文題目 Genotyping *NUDT15* can predict the dose reduction of 6-MP
for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a
preschool age

(*NUDT15* 多型は学童期前の急性リンパ芽球性白血病患者
者の 6-MP を減量する予測因子となる)

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 寿人

目 的：

小児急性リンパ芽球性白血病(ALL)の5年生存率は90%以上の報告もあり、治療法の開発はより安全で副作用の少ない治療法が求められている。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2000-3500 / μ Lに維持してALL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群で*NUDT15*遺伝子多型が白血球減少症と関連していることが報告され、2015年にYang JJらより小児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。本研究では、日本人の小児ALL患者群を対象に*NUDT15*多型と6-MPの投与量の関連を調べることを目的として行った。

また、小児の臓器は発達段階であり、消化、吸収、代謝、排泄など未発達であることは知られ、予備力が乏しく、遺伝子多型の影響を受けやすいことは知られている。小児ALLは年齢により治療のリスク分類がされており、病勢もしくは投薬量が年齢の影響を受けている可能性がある。そのため、年齢を層別化し、年齢の影響を検討した。

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、外来通院を続けている小児ALLの患者を対象とした。同意の得られた患者から診療録よりALL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再発の有無を後方視的に調査を行った。*NUDT15*(c.415C>T, p.Arg139Cys, rs116855232)、*TPMT*(c.719A>G, p.Tyr240Cys, rs1142345)、*ITPA*(c.94C>A, p.Pro32Thr, rs1127354)の3つのジェノタイプングを行い、臨床データと比較した。

年齢の層別化として東京小児がん研究グループのプロトコルでリスク分類に利用される7歳未満、7歳以上で層別化を行い、遺伝子多型と臨床データの比較を行った。

結 果：

59名の小児ALL患者がリクルートされ、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、プロトコルの逸脱のあった1名を除外し、51名を解析対象とした。遺伝子多型の頻度は日本人健常集団と有意差はなかった。全患者で遺伝子多型と臨床データを比較したが有意差はなかった。年齢層別化解析を行ったところ、7歳未満の群(n=31)で*NUDT15*多型を有していると、6-MPの投薬量は少なかった(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かった。

考 察：

NUDT15 の機能は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おり、多型を有している場合はアポトーシスが亢進するため、細胞傷害が強くと考えられる。本研究でも、遺伝子多型を有する児は野生型の児よりも少量の 6-MP で白血球数を治療の閾値である 2000～3500 / μ L に維持されていたことから、6-MP の細胞傷害性が多型を有する患児に対して強く出ていたことが示唆された。

日本人の *NUDT15* 遺伝子多型の頻度は 0.116 であり、これまで 6-MP との関連が多く報告されている *TPMT* 遺伝子の多型頻度が 0.009 であることを考慮すると、日本人で *NUDT15* 遺伝子多型は 6-MP の初期投与量の決定に対して有用であることが考えられた。

また、年齢を層別化した解析から 7 歳未満の ALL 患者で *NUDT15* 多型を有している場合に 6-MP の投与量が少なくなっていた。既報の論文では年齢による検討はなされておらず、本研究の結果が、患者数の少なさによる影響の可能性は否定出来ず、稀少疾患を対象としていことから多施設共同研究による症例の蓄積が必要である。また、遺伝子の機能として、*NUDT15* が *CYPs* のように年齢による活性の変化を受けるのか、もしくは年少児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のか、年齢によって生じた違いの原因検索については今後の検討課題である。今回の研究からは小児のファーマコゲノミクス研究を行う場合、年齢を考慮した研究デザインが有用ではないかと推測された。

結 論：

学童期前の *NUDT15* 遺伝子多型を有する ALL 患者は野生型の患者よりも 6-MP の投与量が少なかった。また、年齢層別化による解析は小児におけるファーマコゲノミクス研究には有用であることが示唆された。