

氏名・(本籍)	藤田 一馬 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第 618 号
学位授与の日付	令和 5 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Association between ABCC2 polymorphism and hematological toxicity in patients with esophageal cancer receiving platinum plus 5 fluorouracil therapy (白金製剤 5 フルオロウラシル併用療法が施行された食道がん患者における ABCC2 遺伝子多型と血液毒性との関連)
論文審査委員	(主査) 柴田 浩行 教授 (副査) 飯島 克則 教授 森 菜緒子 教授

学位論文内容要旨

Association between *ABCC2* polymorphism and hematological toxicity in patients with esophageal cancer receiving platinum plus 5-fluorouracil therapy

(白金製剤+5-フルオロウラシル併用療法が施行された食道がん患者における *ABCC2* 遺伝子多型と血液毒性との関連)

申請者氏名 藤田 一馬

研究目的

白金製剤は、多種多様ながん薬物療法に用いられる抗悪性腫瘍薬である。一方、腎障害、悪心・嘔吐および血液毒性等の副作用が高頻度で発現する。特に重篤な血液毒性の発現は、薬剤の減量やレジメン変更が必要となり、がん患者の治療戦略に影響を及ぼしている。白金製剤は、Copper transporter (CTR) 1 (gene code: SLC31A1) により、細胞内へ移行し Copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) および Multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 (gene code: ABCC2) により細胞外に排出されることが報告されている。さらに、Glutathione S transferase (GST) は、細胞内で白金製剤を無毒化する代謝酵素である。これらの薬物輸送トランスポーターおよび代謝酵素には遺伝子多型の存在が明らかにされており、多型の違いにより、白金製剤が投与されたがん患者の治療効果または副作用の発現に影響を及ぼすことが報告されている。しかし、白金製剤+5-フルオロウラシル (5-FU) 併用療法が施行された食道がん患者を対象に、これら遺伝子多型と血液毒性発現との関連性について研究は行われていない。本研究の目的は、白金製剤+5-FU 併用療法が施行された食道がん患者における血液毒性の発現と遺伝子多型との関連について検討し、白金製剤誘発性の血液毒性のリスク因子を明らかにすることである。

研究方法

秋田大学医学部附属病院において、白金製剤+5-FU 併用療法が施行された食道がん患者 239 名を対象とした。化学療法は、白金製剤であるシスプラチンまたはネダプラチンが Day1 に 80mg/m²、5-FU が Day1-5 にそれぞれ 800mg/m² 投与された。血液毒性は、初回コース 28 日間において最も低下した白血球、好中球、血小板およびヘモグロビン値を CTCAE v5.0 を用いて評価した。白金製剤または 5-FU が減量して開始された患者、予防的に顆粒球コロニー刺激因子製剤が投与された患者は本研究より除外した。

遺伝子多型は、患者末梢血を検体として得て DNA を抽出後 PCR restriction fragment length polymorphism(RFLP) 法を用いて解析した。解析対象の遺伝子多型は *SLC31A1* rs10981694A>C、rs12686377G>T、*ATP7B* rs9535828A>G、*GSTP1* rs1695A>G および *ABCC2* rs717620 (-24C>T) とした。白金製剤+5-FU 併用療法施行後における Grade3 以上の血液毒性発現頻度と

各遺伝子多型との関連については、Pearson のカイ 2 乗検定および多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。

研究成績

白金製剤+5-FU 併用療法施行後、Grade3 以上の血液毒性は 82 名 (34%) に発現した。Grade3 以上の血液毒性発現頻度と各遺伝子多型との関連について解析した結果、*ABCC2* -24T アレル保有者では C/C 保有者と比較し、Grade3 以上の血液毒性発現頻度が有意に高かった ($P = 0.038$)。また、シスプラチン+5-FU 併用療法が施行された患者 154 名を対象とした解析においても、同様の結果が得られた ($P = 0.048$)。さらに、多重ロジスティック回帰分析を行った結果、単変量解析では、Grade3 以上の血液毒性発現に影響するリスク因子として *ABCC2* -24T アレル保有者 ($P = 0.038$)、放射線併用療法 ($P = 0.013$)、治療前白血球数 < 6000/ μ L ($P = 0.003$) および好中球数 < 3900/ μ L ($P = 0.021$) に有意差が観察された。最後に、*ABCC2* -24C>T 遺伝子多型、年齢、性別、放射線併用療法の有無および治療開始前の臨床検査値を説明変数として多変量解析を行った結果、*ABCC2* -24T アレル保有者 (OR : 1.845、 $P = 0.036$)、放射線併用療法 (OR : 3.182、 $P = 0.005$)、治療前白血球数 < 6000/ μ L (OR : 2.988、 $P < 0.001$) が Grade3 以上の血液毒性に影響する予測因子であることが明らかとなった。

結論

白金製剤+5-FU 併用療法が施行された食道がん患者において *ABCC2* -24C>T 遺伝子多型が、Grade3 以上の血液毒性発現の予測因子になり得ることが明らかになった。*ABCC2* -24T アレル保有者では、MRP2 の蛋白発現量が低下することが報告されており、細胞内に移行した白金製剤の蓄積によって、毒性が増強したものと考えられる。従って、*ABCC2* -24T アレル保有者の食道がん患者に対して白金製剤+5-FU 併用療法を施行する場合は、化学療法を施行する目的および患者の状態を考慮した上で、白金製剤の減量を検討する必要があると考えられる。さらに、化学療法施行後は、白血球、好中球、血小板およびヘモグロビン値の血液検査値を特に注意深くモニタリングする必要がある。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査：柴田 浩行
申請者：藤田 一馬

論文題名：英文○Association between *ABCC2* polymorphism and hematological toxicity in patients with esophageal cancer receiving platinum plus 5-fluorouracil therapy
(和訳)○白金製剤＋5-フルオロウラシル併用療法が施行された食道がん患者における *ABCC2* 遺伝子多型と血液毒性との関連

要旨

【背景】白金製剤の薬物代謝に関与するもののうち、細胞内に薬剤を取り込む因子として *SLC31A1* 遺伝子がコードする Copper transporter 1 (CTR1) が、細胞外に排出する因子として Copper transporting P-type adenosine triphosphate (ATP7B)や *ABCC2* 遺伝子がコードする multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)がある。さらに白金製剤の解毒に関与する glutathione S transferase P1 (GSTP1)がある。これらの遺伝子の一塩基多型(SNP)と食道癌治療の白金製剤と 5-FU (FP 療法)による血液毒性との関連を調べた。【方法】239人の食道癌患者で、FP 療法によってグレード3-4の血液毒性が出た 82人について *SLC31A1*rs10981694A>C、*SLC31A1*rs12686377G>T、*ATP7B* rs9535828A>G、*GSTP1* rs1695A>G、*ABCC2*・24C>TのSNPを調査した。【結果】多変量解析で *ABCC2*・24C>T + T/T はグレード3-4の血液毒性に対して統計学的に有意なリスクファクターであることが示された (P=0.036)。【結論】*ABCC2*・24C>TのSNPは食道癌のFP療法による重篤な血液毒性の予測因子となることが示された。

1) 斬新さ

薬剤の「吸収—分布—代謝—排泄 (ADME)」といったファーマコカイネティクス (PK) やファーマコダイナミクス (PD) は遺伝的な体質による影響を受けることがある。PK や PD

について遺伝子レベルで予測を立てることをファーマコゲノミクスという。これによって効果や副作用を事前に予測することが可能となる。現在の所、臨床で応用されているのはイリノテカンの解毒に関わる *UGT1A1* 遺伝子の SNP だけである。FP 療法については、このような実臨床に用いられる SNP は存在しない。これまで *SLC31A1* 遺伝子、*ATP7B* 遺伝子、*GSTP1* 遺伝子の SNP と有害事象との関連が調べられてきた。本研究では新たに *ABCC2*・24C>TのSNPがFP療法の血液毒性に関連することを初めて立証した。この点において斬新性が認められる。

2) 重要性

がん診療はゲノム時代に突入しているが、ファーマコゲノミクスの分野においては *UGT1A1* 遺伝子の SNP 検査が保険診療で認められているだけである。本研究の結果、*ABCC2*・24C>TのSNPがFP療法の血液毒性に関与するという新たな情報が得られた。この結果に基づいて、*ABCC2*・24C>T + T/T のジェノタイプを有する食道がん患者に FP 療法を行う際は、その投与量設計において減量などの必要な措置を講ずる必要があることが示された。

3) 研究方法の正確性

薬剤の ADME に関与する各種遺伝子の SNP 解析は分子生物学的手法に従って行われた。FP 療法のプロトコール、支持療法薬の使用基準などについてきちんと記載されている。血液毒性の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events の v5.0 に基づいて行われた。その他、臨床研究の実施に際して、秋田大学の研究倫理委員会の審査を受けている。結果の解釈においては統計学的手法を用いて解析し、正しく結論を導き出している。本研究は *Esophagus* 誌のレビューアーの査読を受けて、アクセプトされており、本研究の方法の正確性などは第三者的にも証明されている。

4) 表現の明瞭さ

論文では背景、方法、結果、結論が簡潔に述べられており、その表現は明瞭である。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。