

氏名	横井克幸
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1263号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Impact of <i>DPYD</i> , <i>DPYS</i> , and <i>UPBI</i> gene variations on severe drug-related toxicity in patients with cancer 「5-フルオロウラシル系薬剤の副作用に対する <i>DPYD</i> 、 <i>DPYS</i> および <i>UPBI</i> 遺伝子バリエーションの影響」 Cancer Science. 2020;111:3359-3366
指導教授	倉橋浩樹
論文審査委員	主査 教授 大宮直木 副査 教授 塚本徹哉 教授 吉川哲史

論文内容の要旨

【緒言】

5-フルオロウラシル(5-FU)系抗がん剤は、多くの悪性腫瘍に用いられる抗がん剤である。生体内に流入した5-FUの多くは3つの代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ、ジヒドロピリミジナーゼ、 β -ウレイドプロピオナーゼにより分解・不活化される。それぞれの代謝酵素は*DPYD*、*DPYS*、および*UPBI*遺伝子によってコードされており、それらにバリエーションを持つヒトには副作用が強く発現されることがある。特に*DPYD*に関しては、一部のバリエーションが5-FUの副作用予測マーカーとなることが明らかになっており、欧米では既に*DPYD*遺伝子型に基づく5-FU薬剤量の個別化が行われている地域もあるが、このようなバリエーションは日本人集団では同定されていない。一方、*DPYS*および*UPBI*遺伝子のバリエーションに関しては、これまでに副作用と関連するという報告はあるが、明確な証拠はなかった。しかし、これまでの研究で*DPYS*、*UPBI*欠損症は日本人の有病率が高い疾患であることがわかっており、日本人特有のバリエーションの存在が示唆される。そのため、今回の研究では日本人のがん患者における*DPYD*、*DPYS*、*UPBI*遺伝子バリエーションと重度の5-FU副作用の関連を評価した。

【方法】

2018年から2020年に藤田医科大学病院を受診した患者の中で、これまでに5-FU系抗がん剤を使用した、または、これから使用する患者を対象とした。それらの患者の*DPYD*、*DPYS*、*UPBI*遺伝子のエクソンとその周辺のシーケンスを行い、見つかった遺伝子バリエーションと有害事象共通用語基準v4.0でのGrade 3以上の副作用発現頻度の関連性をフィッシャーの正確確率検定を用いて調べた。また、見つかったバリエーションに対してin silico機能解析を行い、コンピュータで病原性を予測した。

【結果】

合計301人の患者が集まった。Grade 3以上の副作用は55人(18.3%)で認められ、合計で

24種類のSNVs(*DPYD*で15種類、*DPYS*で7種類、*UPBI*で2種類)が特定された。また、そのうち4種類は新規バリエーションであった。個々のバリエーションと副作用発現頻度の関連性を調べたところ明らかな有意差を認めるバリエーションはなかったが、*DPYS*のc.1001A>Gに関してのみ、副作用が多い傾向が認められた($P=0.087$)。次に今回の調査で見つかった、7つの*DPYD*低頻度バリエーション(日本人のアレル頻度が0.01%未満であり、in silico解析により機能喪失型であると予測されたバリエーション)と副作用発現頻度との関連性を調べたところ、これらの低頻度バリエーションのヘテロ接合性保因者であった患者のグループとそれ以外の患者のグループでは、副作用発現頻度に明らかな有意差を認めた($P=0.003$)。

【考察】

今回の研究では5-FUの重篤な副作用と関連性が高い日本人における高頻度バリエーションを見つけることはできなかった。*DPYD*遺伝子検査は高リスクの患者のスクリーニングに有効ではあるが、コンピュータ解析に基づいて薬剤量を減らすことは現実的ではなく、*DPYD*遺伝子検査を日本において5-FU副作用のスクリーニングとして導入することは難しいと考えられた。*DPYS*に関してはc.1001A>Gは日本人において他の民族よりも明らかに頻度が高く、酵素活性が正常の2.5%しかないことがわかっている。これまでp.Gly334Argのヘテロ接合の患者が5-FU系薬剤の重篤な副作用と関連性があるか不明であったが、今回の研究にて関連性が示唆された。*UPBI*では、これまでの研究で病的バリエーションであるc.977G>Aのアレル頻度が日本人では1.8%と多人種に対して非常に多いことがわかっている。これまでにc.977G>Aと5-FUの副作用の関連性は調べられてこなかったが、今回の結果から、このバリエーションをヘテロ接合性に持っていたとしても、重篤な副作用との明らかな関連性はないことがわかった。

【結語】

今回のデータは、日本人における5-FU関連の重度副作用を予防することに役立つと考えられる。

論文審査結果の要旨

抗がん剤である5-フルオロウラシル(5-FU)は、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ、ジヒドロピリミジナーゼ、 β -ウレイドプロピオナーゼにより分解され、それぞれ*DPYD*、*DPYS*、*UPBI*遺伝子によってコードされる。それら遺伝子バリエーションを持つ場合は重篤な副作用が生じ、特に*DPYD*のバリエーションが5-FUの副作用予測マーカーとなることが欧米では明らかになっている。しかし、この副作用マーカーは日本人集団では同定されていない。本研究では、5-FUを含む抗がん剤治療を受けた301人における上記3つの遺伝子バリエーションと有害事象共通用語基準v4.0でのGrade3以上の副作用発現頻度の関連性を調べたところ、Grade3以上の副作用は55人で認められ、合計で24種類のバリエーションが特定された。明らかな有意差を認めるバリエーションはなかったが、*DPYS*のp.Gln334Argに関してのみ、副作用が多い傾向が認められた($P=0.087$)。次に、今回発見した7つの*DPYD*レアバリエーション(日本人のアレル頻度が0.01%未満、かつin silico解析で機能喪失型と予測された変異)と副作用発現頻度との関連性を調べたところ、これらレアバリエーションのヘテロ接合性保因者であった患者は有意に副作用発現頻度が多かった($P=0.003$)。なお、5FU以外の薬剤の影響を除外するために、酵素活性や代謝物の測定が今後の検討課題である。

本研究は日本人における5FU代謝酵素遺伝子バリエーションを網羅的に調べ、副作用発現に関わるレアバリエーションを初めて報告した貴重な知見を有し、学位論文に値するものと評価された。